



# **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Farmacia y Bioquímica**

**Escuela Profesional de Toxicología**

## **“Evaluación del patrón alimentario en pacientes con despistaje y diagnóstico de cáncer gástrico asociado a *Helicobacter pylori* en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas”**

### **TESIS**

**Para optar el Título Profesional de Toxicóloga**

### **AUTOR**

**Lady Laura LEÓN VARGAS**

### **ASESORES**

**Dr. Carlos Arturo CASTAÑEDA ALTAMIRANO**

**Dr. Carolina BELMAR LÓPEZ**

**Lima, Perú**

**2020**



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

León L. Evaluación del patrón alimentario en pacientes con despistaje y diagnóstico de cáncer gástrico asociado a *Helicobacter pylori* en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Toxicología; 2020.

---

## Hoja de Metadatos complementarios

Código ORCID del autor	—
DNI o pasaporte del autor	DNI 46805821
Código ORCID del asesor	<b>Asesor: 0000-0001-6200-0856</b> <b>Co-asesor: 0000-0002-0111-3176</b>
DNI o pasaporte del asesor	<b>DNI Asesor: 09873222</b> <b>DNI Co-asesor: 46652172</b>
Grupo de investigación	—
Agencia financiadora	<b>FONDECYT</b>
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación	<b>Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas</b> <b>Avenida Angamos Este 2520, Surquillo. 15038</b>
Año o rango de años en que se realizó la investigación	<b>2016 - 2017</b>
Disciplinas OCDE	<p>Toxicología <a href="http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.07">http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.07</a></p> <p>Oncología <a href="http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.21">http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.21</a></p> <p>Epidemiología <a href="http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09">http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09</a></p>



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
Universidad del Perú. Decana de América  
**Facultad de Farmacia y Bioquímica**  
**Decanato**



**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**"Evaluación del patrón alimentario en pacientes con despistaje y diagnóstico de  
Cáncer gástrico asociado a *Helicobacter pylori* en el Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas"**

Que presenta la Bachiller en Toxicología:

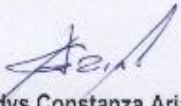
**LADY LAURA LEÓN VARGAS**


Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:


DIECISIETE (17) SOBRESALIENTE


en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Toxicología y Título Profesional de Toxicólogo (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 03 de febrero de 2020

  
Dra. Gladys Constanza Arias Arroyo  
Presidenta

  
Mg. Luz Fabiola Guadalupe Sifuentes de Posadas  
Miembro

  
Mg. Carmen Gladys Peña Suasnabar  
Miembro

  
Mg. Nelson Bautista Cruz  
Miembro

**"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"**

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico - Lima 1 - Perú  
Teléfonos: (511) 619-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 - Lima 1  
E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>

ISO 9001

BUREAU VERITAS  
Certification

N° 08233285



## DEDICATORIA

*“A Dios por su infinito amor hacia mí, a mi madre por todo su esfuerzo sobrehumano, por apoyarme a cumplir cada uno de mis sueños, a mi padre por enseñarme que todo en la vida se obtiene con esfuerzo y dedicación”.*

*“A mi abuela, que desde el cielo siempre me cuida, a mi hermana por su apoyo, por enseñarme a ser valiente y que nada es imposible, a mi tía por ser como una hermana, por su apoyo, confianza y su cariño, a toda mi familia, que siempre serán mi motivación”.*

*“A mí por nunca haberme rendido a pesar de las dificultades de la vida, por mi esfuerzo, dedicación, compromiso y por mi lucha constante a cumplir mis sueños. A Dios y mi familia les estoy eternamente agradecida”.*

## AGRADECIMIENTO

A mi querida “**Universidad Nacional Mayor de San Marcos, La Decana de América**”, por haber sido parte de mi formación académica durante mis estudios universitarios, y a los docentes que siempre me motivaron a seguir en el campo de la investigación y así colaborar con el desarrollo de mi país.

Al “**Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**” (INEN), Departamento de investigación por mostrarme la situación real que vive cada paciente con cáncer en nuestro país, al Dr. Castañeda por brindarme el apoyo necesario para llevar a cabo el desarrollo de este trabajo.

Tesis financiada por **FONDECYT** bajo el convenio N° 197-2015

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>iv</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>v</b>
<b>ÍNDICE DE ANEXOS</b>	<b>vi</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>vii</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>ix</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. Justificación	2
1.2. Hipótesis	2
1.3. Objetivos	2
1.3.1. Objetivo General	2
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	<b>3</b>
II.1. ANTECEDENTES	4
II.2 BASES TEÓRICAS	5
<b>III. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>16</b>
3.1. Tamaño de la muestra y población de estudio	16
3.2. Consentimiento informado	16
3.3. Diseño y validación de la encuesta	17
3.4. Realización de la encuesta	17
3.5. Obtención de las muestras biológicas	18
3.6. Detección de <i>Helicobacter pylori</i>	18
3.6.1. Extracción de DNA de la muestra	19



3.6.2. Cuantificación de DNA.....	19
3.7. PCR a tiempo real (qPCR) mediante uso de SYBRgreen .....	19
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>35</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>38</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>39</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>40</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>51</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> <i>Sistema TNM y sus estadios</i> .....	6
<b>Tabla 2.</b> Datos a nivel mundial de la infección por <i>H. pylori</i> .....	7
<b>Tabla 3.</b> Prevalencia de <i>H. pylori</i> en los países en desarrollo.....	8
<b>Tabla 4.</b> Factor de colonización y virulencia .....	12
<b>Tabla 5.</b> Diagnóstico de <i>H. pylori</i> por métodos invasivos y no invasivos.....	15
<b>Tabla 6.</b> Genes de virulencia de la <i>H.pylori</i> y sus respectivos cebadores.....	20
<b>Tabla 7.</b> Etapas de la Reacción en el termociclador.....	21
<b>Tabla 8.</b> Distribución de pacientes por grupos de edades.....	22
<b>Tabla 9.</b> Distribución de pacientes por género.....	23
<b>Tabla 10.</b> Distribución de pacientes según su procedencia.....	24
<b>Tabla 11.</b> Patrón alimentario de la población de estudio.....	25
<b>Tabla 12.</b> Distribución del patrón alimentario de la población de estudio según su diagnóstico.....	27
<b>Tabla 13.</b> Distribución del patrón alimentario de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico.....	28
<b>Tabla 14.</b> Distribución del patrón alimentario de los pacientes sin diagnóstico de cáncer gástrico.....	29
<b>Tabla 15.</b> Patrón alimentario de la población de estudio según la detección de <i>H.pylori</i> .....	30
<b>Tabla 16.</b> Distribución del patrón alimentario de la población de estudio según la presencia o ausencia de <i>H. pylori</i> en las muestras de tejidos.....	32
<b>Tabla 17.</b> Distribución del patrón alimentario de los pacientes con presencia de <i>H.pylori</i> .....	33
<b>Tabla 18.</b> Diagnóstico de la población de estudio y su detección de <i>H. pylori</i> ....	34

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Distribución de pacientes por grupos de edades.....	22
<b>Figura 2.</b> Distribución de pacientes por su género.....	23
<b>Figura 3.</b> Distribución de pacientes segun su procedencia.....	24
<b>Figura 4.</b> Distribución del patrón alimentario de la población de estudio según su diagnóstico.....	27
<b>Figura 5.</b> Distribución del patrón alimentario de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico.....	28
<b>Figura 6.</b> Distribución del patrón alimentario de los pacientes sin diagnóstico de cáncer gástrico.....	29
<b>Figura 7.</b> Distribución del patrón alimentario de la población de estudio según la presencia o ausencia de <i>H. pylori</i> en las muestras de tejido.....	32
<b>Figura 8.</b> Distribución del patrón alimentario de los pacientes con presencia de <i>H. pylori</i> .....	33
<b>Figura 9.</b> Diagnóstico de la población de estudio y su detección de <i>H. pylori</i> ..	34

## **ÍNDICE DE ANEXOS**

<b>Anexo 1.</b> Documento de aprobación por el Comité de Ética.....	51
<b>Anexo 2.</b> Documento de Consentimiento Informado.....	53
<b>Anexo 3.</b> Registros de Validación.....	55
<b>Anexo 4.</b> Encuesta de patrón alimentario.....	58
<b>Anexo 5.</b> Visitas a los pacientes en sus domicilios, para la recolección de datos y encuesta del patrón alimentario.....	60

## **ABREVIATURAS**

<b>ARNasa</b>	: Ribonucleasa
<b>CagA</b>	: Citotoxina asociada al gen A
<b>DNA</b>	: Acido desoxirribonucleico
<b>DNAasa</b>	: Desoxirribonucleasa
<b>EPIC</b>	: Investigación Prospectiva Europea del Cáncer.
<b>ELISA</b>	: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
<b>H. pylori</b>	: <i>Helicobacter pylori</i>
<b>IARC</b>	: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
<b>INEN</b>	: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
<b>OR</b>	: Razón de probabilidades
<b>OMS</b>	: Organización Mundial de la Salud
<b>PCR</b>	: Reacción en cadena de la polimerasa
<b>qPCR</b>	: Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativo en tiempo real
<b>Tm</b>	: Temperatura de fusión.
<b>TNM</b>	: Tumor, ganglios regionales y metástasis
<b>UreA</b>	: gen ureasa subunidad alfa
<b>VacA</b>	: Citotoxina vacuolizante asociada al gen A

## RESUMEN

Se realizó la evaluación del patrón alimentario y la detección de *H. pylori* en los pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del departamento de abdomen. La población se conformó por 227 pacientes (n=227); de los cuales 119 (n=119/227) fueron pacientes que acudieron para un despistaje de cáncer gástrico y 108 (n=108/228) pacientes con cáncer gástrico, en ambos grupos se determinó su patrón alimentario y la detección de *H. pylori*. El patrón alimentario fue evaluado utilizando una encuesta validada y la detección de *H. pylori* en las muestras, fue por la Reacción en cadena de la polimerasa (qPCR). Se observó que la edad promedio de los pacientes con cáncer gástrico fue de 62 años y en los pacientes de despistaje fue de 55 años ( $p < 0.05$ ). De los pacientes que acudieron al chequeo de cáncer gástrico, el 59,7% presentaron *H. pylori*; mientras que los pacientes que presentaron cáncer gástrico, solo el 40,3% fue *H. pylori* positivo, así mismo, no se encontró una asociación entre los patrones alimentarios consumo de lechuga, tomate, carnes rojas, embutidos, ají, consumo de sal, frituras, consumo de alimentos fuera de domicilio y el consumo de alcohol con la presencia de *H. pylori*. Se estableció una asociación positiva entre el desarrollo del cáncer gástrico con el consumo de carnes rojas OR 2.58 (IC 95%, 1.25-5.51) ( $p = 0.009$ ) y cerveza OR 3.97 (IC 95% 1.44- 12.44) ( $p = 0.006$ ), sin embargo, no existe asociación positiva con el consumo de lechugas, tomates, embutidos, ají, frituras y el consumo de alimentos fuera de domicilio. No existe asociación entre el patrón alimentario y presencia de *H. pylori*.

**Palabras claves:** *H. pylori*, patrón alimentario, cáncer gástrico.

## ABSTRACT

The assessment of the dietary pattern and the detection of *H. pylori* was performed in patients of the National Institute of Neoplastic Diseases of the department of abdomen. The population was made up of 227 patients (n-227); of which 119 (no. 119/227) were patients who attended for gastric cancer detection and 108 (n-108/228) patients with gastric cancer, both groups determined their eating pattern and the detection of *H. pylori*. The food pattern was evaluated using a validated survey and the detection of *H. pylori* in biopsies, was by polymerase chain reaction (qPCR). It was observed that the average age of gastric cancer patients was 62 years and in careless patients it was 55 years (p.0.05). Of the patients who attended the gastric cancer checkup, 59.7% had *H. pylori*; while patients who had gastric cancer, only 40.3% were *H. pylori* positive, as well, no association was found between eating patterns consumption of lettuce, tomato, red meats, sausages, chili peppers, salt consumption, frying, off-home eating and alcohol consumption with the presence of *H. pylori*. A positive association was established between the development of gastric cancer with the consumption of red meat OR 2.58 (95% CI, 1.25-5.51) (p-0.009) and OR 3.97 beer (95% CI 1.44- 12.44) (p-0.006), however, there is no positive association with the consumption of lettuces, tomatoes, cold cuts, chili peppers, frying and off-home food consumption. There is no association between the food pattern and the presence of *H. pylori*.

**Keywords:** *H. pylori*, food pattern, gastric cancer.

## I. INTRODUCCIÓN

La bacteria *H. pylori* ha sido objeto de mayor atención en los últimos 30 años <sup>(1)</sup> y <sup>(2)</sup> afecta aproximadamente a 50 – 70% de la población mundial. La prevalencia de la infección por *H. pylori* varía de 41,5% a 72,3% y su variación se debe conforme al área geográfica, etnia, raza, edad y factores socioeconómicos <sup>(3,4)</sup>, esta bacteria posee una gran capacidad para permanecer en zonas más inhóspitas del organismo, el estómago tiene un medio extremadamente ácido (pH 1,8 a 2,0), siendo un mecanismo de defensa contra las bacterias que ingresan por medio de los alimentos. La *H. pylori* muestra factores de patogenicidad que le permiten adecuarse al medio, son capaces de neutralizar los ácidos y formar su barrera protectora, lo que le permite diseminarse en el estómago y hallar un sitio para adherirse <sup>(5)</sup>. La bacteria consigue aventajar la mucosidad del estómago para salvaguardarse de la acidez, la infección por *H. pylori* a pesar de ser un problema a nivel mundial, no todos los pacientes infectados desarrollan la enfermedad, el desarrollo de una patología gástrica es la acumulación de factores, como la disposición genética del paciente, el genotipo de la cepa presente en la mucosa <sup>(4,6)</sup>. Estudios han demostrado que existen variabilidad de cepas de *H. pylori*, dando a entender, el desarrollo de los síntomas en algunos <sup>(5)</sup>. El tipo de dieta, el alcohol, tabaco y la presencia de *H. pylori* condicionan numerosos casos de esta neoplasia. Las sustancias que contienen ciertos alimentos, pueden influir en el proceso de carcinogénesis gástrica, la alimentación tiene un rol fundamental <sup>(7)</sup>, la infección por *H. pylori* no es suficiente para el desarrollo del cáncer gástrico <sup>(8)</sup>. El pobre consumo de frutas, verduras, el alto consumo de sal, ají, carnes procesadas, se relacionaron con el riesgo de cáncer gástrico <sup>(9)</sup>; sin embargo, falta demostrar la mayoría de los mecanismos y comprobar el efecto de sus componentes de los alimentos a nivel epidemiológico <sup>(10)</sup>. Diversos estudios propusieron que los alimentos pueden actuar como un reservorio o vehículo potencial en la transmisión de *H. pylori* <sup>(11)</sup>. Se encontró que los vegetales y aguas contaminadas, estarían actuando indirectamente como un vehículo, se evidenció DNA de *H. pylori* en agua potable <sup>(12)</sup>. El uso de las aguas tratadas y no tratadas, y la incidencia de la bacteria es crítico para el hombre <sup>(13,14)</sup>, el consumo de



vegetales sin desinfectar o crudos serían los responsables de la infección por *H. pylori* <sup>(16,17)</sup>. Los cultivos regados con aguas residuales serían un vehículo de transmisión de infecciones gastrointestinales <sup>(15)</sup>.

### I.1. Justificación

El cáncer gástrico, es la neoplasia con gran índice de mortalidad en el Perú y está asociada a la infección por la bacteria *H. pylori*, la infección se puede adquirir a edad temprana de la vida, siendo la vía oral la más común de ingreso de esta bacteria <sup>(32)</sup>, ya sea por deficiencias en el lavado de alimentos, por el consumo de aguas o alimentos contaminados con la bacteria, así como los alimentos que condicionen el desarrollo de cáncer gástrico <sup>(9)</sup>. Con este estudio se busca evaluar la relación en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, el patrón alimentario y la presencia de *Helicobacter pylori*, de esta forma obtener información de la interacción de estos factores que promuevan el desarrollo de cáncer gástrico. De tal manera con los resultados del estudio se podrá obtener información de la relación de los factores mencionados; ya que no se encuentra información de este tipo de estudios realizados en el **Perú**.

### I.2. Hipótesis

El patrón alimentario evaluado puede promover el desarrollo de cáncer gástrico asociado a *H. pylori* en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

### I.3. Objetivos

#### I.3.1. Objetivo General

- Evaluar la relación entre el patrón alimentario de los pacientes con despistaje y diagnóstico de cáncer gástrico asociado a *H. pylori* en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

### I.3.2. Objetivos Específicos

- Detectar la presencia de *H. pylori* en los pacientes que acuden a un despistaje y los que presentan un diagnóstico de cáncer gástrico.
- Relacionar el patrón alimentario y la presencia de *H. pylori* en los pacientes que acuden a despistaje y con diagnóstico de cáncer gástrico.

## II. MARCO TEÓRICO

### II.1. ANTECEDENTES

Chow y col (2017), realizaron la detección de la bacteria *H. pylori* en hortalizas. En el estudio se analizó la cebolleta (*Allium chinense*), la col (*Brassica oleracea capitata*), lechuga (*Lactuca sativa longifolia*) y espinaca (*Spinacia oleracea*). Se cultivó diversas cepas de *H. pylori* en las hortalizas, se incubó a 4°C. La detección se realizó a través imágenes capturadas con el microscopio de escaneo de electrones y láser confocales. Demostraron que la bacteria *H. pylori* prolonga su supervivencia formando biofilm y microcolonias sobre las hortalizas y que hay cepas que producen una alta formación de biofilm y pueden sobrevivir en diferentes verduras por un tiempo prolongado (mayor a 24 horas). En este estudio, la col (*Brassica oleracea capitata*) proporcionó un mayor tiempo (120 horas), en comparación con otros vegetales, cuando se incubó con la espinaca, la mayoría de los altos formadores de biofilm disminuyeron a ninguna colonia a las 96 horas. Concluyeron la posible supervivencia de la bacteria en verduras durante un largo periodo de tiempo <sup>(18)</sup>.

Oliveira y col. (2015), describieron las características epidemiológicas y los principales factores causantes de cáncer gástrico, mediante una revisión integrada de base de datos Scielo, Lilacs y BVS, los resultados concluyeron que el riesgo para la génesis del cáncer gástrico es multifactorial, que una dieta pobre en productos de origen vegetal y vitaminas A, C y E y el consumo excesivo de sal,

nitritos, nitratos estarían condicionando su desarrollo. Es esencial tener hábitos saludables de alimentación y la importancia de un diagnóstico precoz <sup>(19)</sup>.

Shahrzad y col. (2014), detectaron la bacteria *H. pylori* en hortalizas y ensaladas. Se tomó un total de 460 muestras, que fueron recolectadas y transferidas inmediatamente al laboratorio. Se demostró mediante la técnica de PCR que 50 de 460 muestras fueron positivas para *H. pylori*. La presencia de la bacteria en las muestras fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Concluyeron que los vegetales son fuente de la bacteria y el buen lavado de estos ayudaría a prevenir la contaminación por *H. pylori* <sup>(20)</sup>.

Meng y col (2007), detectaron la bacteria *H. pylori* en alimentos crudos y los que se encontraron listos para el consumo. Se recolectaron 11 pollos crudos frescos, todos habían sido sacrificados dentro de las 24 horas y almacenados a 4°C, también recolectaron 18 muestras de carne de atún listos para el consumo. La detección de *H. pylori* se realizó con el análisis multiplex de PCR, sus resultados mostraron que el 36% (4/11) de los pollos crudos frescos y el 44% (8/18) de las muestras de atún crudo listo para el consumo fueron positivo para *H. pylori*. Concluyeron estos alimentos pueden actuar como vehículos para la transmisión de *H. pylori* <sup>(21)</sup>.

Fujimura y col (2002), evaluaron la presencia de *H. pylori* en la leche de vaca, considerando que es uno de los alimentos que la mayoría de los niños japoneses consume. Realizaron la detección por la técnica de PCR semianidada. Demostraron la presencia del gen *ureA* de la bacteria en un 72% de las muestras de leche cruda y un 55% en muestras de leche pasteurizada comercial. Concluyeron que existe la posibilidad de que la leche de vaca sea un vehículo de transmisión para la infección por *H. pylori* <sup>(22)</sup>.

Van y col (2001), Estudios previos demostraron que uno de los vehículos para la *H. pylori* serían los alimentos. Los estudios señalaron la presencia de la bacteria en las heces, así mismo indicaron que las frutas, hortalizas, pollo, pescado y carnes y algunos productos lácteos, no se han encontrado que hayan sido

contaminados con *H. pylori*, pero que son considerados vehículos potenciales. Concluyeron que consumir lechuga o alimentos crudos de los vendedores ambulantes es un factor de riesgo de infección, argumentaron que la bacteria *H. pylori* puede subsistir en una forma viable pero no cultivable, llevando a una estimación de su prevalencia en los alimentos <sup>(23)</sup>.

## II.2 BASES TEÓRICAS

### 2.1. Cáncer

Proliferación permanente de células anormales, que tienen la capacidad de invadir y destruir diferentes tejidos, su origen puede darse desde diferentes tipos de células, y se clasificará en función del tejido y célula de origen <sup>(24)</sup>.

### 2.2. Cáncer gástrico

El diagnóstico de cáncer gástrico en la mayoría de los casos es detectado cuando el tumor ya logró invadir la capa muscular del estómago, para estos casos, la tasa de supervivencia a los 5 años es inferior al 20%<sup>(25)</sup>, generalmente puede manifestarse con síntomas inespecíficos en su etapa inicial. En el cáncer gástrico avanzado, la sintomatología es más florida siendo frecuentes el dolor abdominal y la baja de peso (60% de los casos) <sup>(26,27,28)</sup>.

### 2.3. Estadios del cáncer

El estadio del cáncer se puede describir utilizando un sistema TNM, es universal. El significado de este sistema viene dado por “T (invasión de las capas del estómago) N (afectación de los ganglios linfáticos) y M (metástasis en otros órganos)”. La combinación de ellos define un estadio (Tabla N°1), de menor a mayor según su grado de afectación <sup>(24,28)</sup>

**Tabla N° 1.** Sistema TNM y sus estadios

<b>SISTEMA TNM</b>	
<b>Estadio 0</b>	“Tumores in situ o invasores”
<b>Estadio I</b>	“Tumores pequeños sin compromiso ganglionar”
<b>Estadio II</b>	“Tumores un poco más grandes o con compromiso tumoral limitado”
<b>Estadio III</b>	“Tumores localmente avanzados”.
<b>Estadio IV</b>	“Metástasis”

*Fuente: Solís et al, 2018<sup>(24)</sup>*

#### **2.4. Población susceptible**

Las condiciones socioeconómicas como la edad, sexo y la localización del individuo son factores que influyen en la incidencia de la infección de la bacteria <sup>(29)</sup>. La Organización Mundial de Gastroenterología en su revisión acerca de la bacteria *H. pylori*, indicó que la infección por esta bacteria es mayor del 50% y varía significativamente entre los países. La tasa de seropositividad incrementa con la edad. A nivel mundial la infección por *H. pylori* están identificadas por continentes (Tabla N°2) se observa la prevalencia de infección por *H. pylori* en países en desarrollo <sup>(30)</sup>.

**Tabla N° 2.** Datos a nivel mundial de la infección por *H. pylori*.

País	Edad	Prevalencia
<b>Africa</b>		
Etiopía	2 a 4	48%
Etiopía	6	80%
Etiopía	Adultos	> 95 %
Nigeria	5 a 9	82%
Nigeria	Adultos	91%
	Adultos	70%-90%
<b>América Central</b>		
Guatemala	5 a 10	51%
Guatemala	Adultos	65%
México	5 a 9	43%
	Adultos	70% a 90 %
<b>América del Norte</b>		
Canadá	5 a 18	7.10%
Canadá	50 a 80	23.10%
E.E.U.U y Canadá	Adultos	30%
<b>América del Sur</b>		
Bolivia	5	54%
Brasil	6 a 8	30%
Brasil	10 a 19	78%
Brasil	Adultos	82%
Chile	3 a 9	36%
Chile	Adultos	72%
	Adultos	70% a 90 %
<b>Asia</b>		
Bangladesh	0 a 2	50% a 60%
Bangladesh	0 a 4	58%
Bangladesh	8 a 9	82%

País	Edad	Prevalencia
<b>Bangladesh</b>	Adultos	> 90 %
Hong Kong	6 a 19	13.10%
India	0 a 4	22%
India	10 a 19	87%
India	Adultos	88%
India, Sur	30 a 79	80.00%
Japón,3 áreas	20 a 70 +	55.40%
Japón,Occidental	Adultos	70.10%
Siberia	5	30%
Siberia	15 a 20	63%
Siberia	Adultos	85%
Corea del Sur	16	56.00%
Sri Lanka	> 16	40.60%
Sri Lanka	6 a 19	67%
Taiwan	9 a 12	11%
Taiwan	>25	45 1 %
<b>Australia</b>		
Australia	1 a 59	15.40%
	Adultos	20%
<b>Europa</b>		
Oriental	Adultos	70%
Occidental	Adultos	30% a 50%
Albania	16 a 64	70.70%
Bulgaria	1 a 17	61.70%
Republica Checa	5 a 100	42,1 %

Fuente: Hunt et al, 2010 <sup>(30)</sup>

**Tabla N° 3.** Prevalencia de *H. pylori* en los países en desarrollo

<b>País/región</b>	<b>Adultos (&gt; 21) (%)</b>	<b>Niños</b>
<b>Africa</b>		
Etiopía	> 95	48% (2-4 años) a 80% (6 años)
Gambia	> 95	95% (5 años)
Nigeria	91	82% (5-9 años)
<b>Asia</b>		
Bangladesh	> 90	58% (0-4 años) a 82% (8-9 años)
China	55	41% (3-12 años)
India	88	22% (0-4 años) a 87% (10-19 años)
Siberia	85	30% (5 años) a 63% (15-20 años)
Sri Lanka	72	67% (6-19 años)
<b>Medio Oriente</b>		
Egipto	90	50% (3 años)
Jordania	82	
Libia	94	50% (1-9 años) a 84% (10-19 años)
Arabia Saudita	80	40% (5-9 años)
Turquía	80	64% (6-17 años)
<b>América Central</b>		
Guatemala	65	51% (5-10 años)
México		43% (5-9 años)
<b>América del Sur</b>		
Bolivia		54% (5 años)
Brasil	82	30% (6-8 años) a 78% (10-19 años)
Chile	72	36% (3-9 años)
Perú		52% (3 años)

*Fuente: Hunt et al, 2010* <sup>(30)</sup>

A nivel nacional, la infección en las regiones del Perú (costa, sierra y selva) y pacientes con un nivel socioeconómico bajo, tienen igual prevalencia <sup>(31)</sup>. pacientes con nivel socioeconómico alto su prevalencia es menor en el sexo femenino. En el Perú, la población adquiere la infección a temprana edad <sup>(32)</sup>.

## **2.5. Causas y factores de riesgo**

El cáncer comienza cuando se genera una mutación en el DNA de la célula. Existen varios factores de riesgo, cada factor desempeña un papel en la génesis del cáncer gástrico, el patrón alimentario, el consumo de alcohol, el tabaco y la infección por *H. pylori* son factores que conllevan a la génesis del cáncer gástrico (33).

### **2.5.1. Patrón alimentario**

El patrón alimentario tiene un rol esencial y se le atribuye la tercera parte de los casos (7). Los componentes de los alimentos pueden condicionar o inhibir el desarrollo de cáncer gástrico en las diferentes etapas de la carcinogénesis (34). Las comidas saladas, picantes, frituras y las procesadas, presentan un riesgo para desarrollar la enfermedad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (35).

#### **2.5.1.1. Verduras y Frutas**

El contenido de micronutrientes y otros compuestos bioactivos de las verduras y frutas, proporcionan una protección contra el daño oxidativo, y pueden influenciar en diversos y en distintos procesos de la carcinogénesis. Estudios examinaron el consumo de frutas y su relación con el cáncer gástrico, observaron una disminución del 33% de riesgo de cáncer gástrico por 100 g consumo de frutas por día. (36,37,38).

#### **2.5.1.2. La sal y los alimentos salados**

La mucosa gástrica puede ser dañada por el alto consumo de sal, generándose la producción de compuestos cancerígenos como los N-nitrosos, así como promover la infección por *H. pylori* (39). Un estudio reportó que el sodio puede incrementar en un 18% el riesgo de cáncer gástrico. Las evidencias respecto al consumo elevado de alimentos salados (de hasta cinco veces por porción al día), incrementa el riesgo de cáncer gástrico. (40,41).



#### 2.5.1.3. Carnes y carnes procesadas

El contenido de hierro de las carnes rojas, origina la formación de compuestos N-nitrosos que son potencialmente cancerígenos. El contenido de altas concentraciones de sal, nitratos y nitritos y nitrosaminas de las carnes procesadas también promueven la formación de compuestos N-nitrosos. Las aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos, se generan a elevadas temperaturas, las carnes ahumadas al estar sometidas a este proceso, pueden generar estos compuestos, aunque las evidencias son limitadas, se presume que podrían incrementar el riesgo de cáncer gástrico <sup>(42,43)</sup>. En diversos países asocian el cáncer gástrico con el consumo de nitratos, nitritos y nitrosaminas <sup>(44)</sup>; no obstante, publicaciones recientes señalan que un consumo frecuente no implicaría un riesgo de cáncer gástrico <sup>(45,46)</sup>.

#### 2.5.1.4. Ají

La capsaicina, es la sustancia que proporciona el picor al ají, es considerada carcinogénica y puede provocar exfoliación del epitelio intestinal, hecho probablemente relacionado con la dosis administrada <sup>(47)</sup>. Las diversas variedades de ajíes y su variable contenido de capsaicina explicaría por qué la mayoría de estudios aún no han hallado una asociación de su consumo y el riesgo de cáncer gástrico <sup>(9)</sup>.

### 2.5.2. *Helicobacter pylori*

#### 2.5.2.1. Fuentes de infección de *Helicobacter pylori*

Casi en un 70% la infección por *H. pylori* es asintomática, la bacteria puede estar presente durante toda la vida en la mucosa gástrica, si no se trata con antibióticos <sup>(48)</sup>. La transmisión por medio del agua juega un papel importante. Se evidenció *H. pylori* en aguas procedente de la Atarjea de donde se distribuye a toda la ciudad, siendo la población susceptible a la infección por *H. pylori* <sup>(49)</sup>.

#### 2.5.2.2. Características Microbiológicas

La *H. pylori* no forma esporas, y cuando está expuesto a estrés ambiental pasa a un estado viable no cultivable <sup>(12)</sup> y su morfología celular logra cambiar de bacilos a cocos <sup>(50)</sup> Una estrategia que la bacteria utiliza para su supervivencia es la formación de biopelículas <sup>(12,51)</sup>, la bacteria logra desarrollarse óptimamente a una concentración de oxígeno de 2-5% <sup>(52,53)</sup>, logra subsistir por un periodo corto en medios con valores de pH menor a 4, pero su desarrollo óptimo se da en un pH (5,5 a 8) <sup>(52)</sup>. La bacteria presenta sensibilidad a la baja actividad de agua (aw), es decir a un valor <0,98 se inhibe su crecimiento <sup>(54,55)</sup>, y a una temperatura de 37°C logra desarrollarse adecuadamente, por lo cual su rango esta entre 34-40°C. <sup>(53)</sup>.

#### 2.5.2.3. Factores de colonización y virulencia.

La *H. pylori* presenta factores de colonización, estos contribuyen al daño de la mucosa gástrica. Se ha destacado tres factores virulencia de la *H. pylori*, siendo éstas la CagA, BabA y VacA; estos factores colonizan el epitelio, las asociaciones de ellas presentarían un riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico <sup>(53)</sup>  
(Tabla N°4)

**Tabla N° 4.** Factores de colonización y virulencia.

<b>FACTORES DE COLONIZACIÓN</b>	
<b>Ureasa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Producida por la <i>H. pylori</i>, para protegerse del pH ácido. Su actividad depende del pH alrededor de la bacteria. La ureasa hidroliza la urea del estómago, por lo cual el pH del estómago pasa a ser neutro <sup>(56,57)</sup>.</li> </ul>
<b>Flagelos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ayuda a que la <i>H. pylori</i> pueda colonizar la mucosa gástrica y llegar a la superficie epitelial, escapando del ácido que la rodea <sup>(58)</sup></li> <li>• La <i>H. pylori</i> posee entre dos a seis flagelos, la morfología de sus flagelos, facilita la movilidad en la mucosa gástrica <sup>(58,59)</sup></li> </ul>
<b>Adhesinas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La <i>H. pylori</i> logra unirse de manera específica a las células receptoras epiteliales gástricas a través de múltiples adhesinas utilizando múltiples receptores (glicerofosfolípidos, sulfátido etc.) <sup>(60)</sup></li> </ul>
<b>FACTORES DE VIRULENCIA</b>	
<b>CagA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La infección con cepas CagA positivas se asocia con un mayor riesgo de gastritis severa, lesiones gástricas premalignas y cáncer gástrico que la infección con cepas negativas. Las cepas de CagA después de entrar a las células, desfosforila, lo que desencadena en alteraciones morfológicas epiteliales <sup>(61)</sup></li> </ul>
<b>BabA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Su síntesis es regulada para su adaptación a las condiciones del ambiente. Se distribuye dañando al tejido del hospedador, pudiendo promover el desarrollo de gastritis crónica o cáncer gástrico. <sup>(62,63)</sup></li> </ul>
<b>VacA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxina que es codificada por el gen <i>VacA</i>, este gen induce la destrucción de las células epiteliales y hasta muerte celular. Se establece en la bicapa lipídica de la célula del hospedador. <sup>(64,65)</sup></li> <li>• El 50% de las cepas de <i>H. pylori</i> producen esta toxina, esta es frecuente en pacientes que presentan úlcera peptídica y cáncer gástrico <sup>(65)</sup></li> </ul>

Fuente: Suriani et al, 2008 <sup>(66)</sup>.

### **2.5.3. Genética y antecedentes familiares.**

El riesgo de desarrollar cáncer gástrico es de dos a diez veces mayor en sujetos con antecedentes familiares. La mayoría de los casos familiares se consideran esporádicos y parecen estar influenciados por factores ambientales compartidos, genes, hábitos, el entorno compartido predispuesto a desarrollar la enfermedad, la infección por *H. pylori*, el patrón alimentario, el estatus socioeconómico y muchos otros factores.

El cáncer gástrico puede desarrollarse como parte de los síndromes de cáncer familiar incluyendo el síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario, la poliposis adenomatosa familiar<sup>(68)</sup>. El cáncer que se presenta con frecuencia en nuestra familia sería por causa de un gen anormal que se estaría transmitiendo de generación en generación, cabe aclarar que lo que se hereda no es el cáncer, sino el gen que puede dar paso a desarrollar otros tipos de cáncer. Reconocer nuestro antecedente familiar nos proporcionará información acerca de las posibilidades de que nosotros podamos desarrollar el cáncer. Esto ayudaría al médico tratante a decidir y escoger que tipo de pruebas serían las adecuadas para el paciente.<sup>(67,68)</sup>

### **2.5.4. Alcohol y tabaco**

El humo del tabaco contiene N-nitrosaminas y óxidos de nitrógeno, ambos cancerígenos, forman radicales libres con elevado potencial oxidante. Se estima que hasta el 18% de los casos de cáncer de estómago son atribuibles al tabaquismo, hay evidencia que apoya una interacción positiva entre el tabaquismo y la infección por *H. pylori*<sup>(69)</sup>. Algunas bebidas (cerveza, wiski y el vino en menor proporción) contienen nitrosaminas, generando efectos gastrolesivos y sensibilizando la mucosa ante agentes carcinógenos<sup>(70)</sup>. El tabaco es un precursor de lesiones gástricas, estudios evidenciaron la relación entre el consumo de cigarrillos y el cáncer gástrico, concluyendo que existe un 79% de riesgo en las personas fumadoras.<sup>(71)</sup> En lo que respecta al consumo de alcohol, no se encontró asociación con el cáncer gástrico, pero si se combina con el consumo de cigarrillo un número mayor a 20 cigarrillos por día y alcohol mayor en 5 ocasiones

por 14 días, incrementaría el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, comparado con los no consumidores <sup>(72)</sup>.

## **2.6. Diagnóstico:**

Es importante insistir en el diagnóstico temprano de cáncer gástrico, esto nos permitirá tener una mayor ventaja para el inicio del tratamiento y más aún saber en qué fase se encuentra. Se ha indicado que uno de los factores para el desarrollo del cáncer gástrico es la infección por la bacteria *H. pylori*; sin embargo, no es un factor determinante, pero es necesario saber si esta bacteria está presente o no en el paciente. Se tiene una gran variedad de métodos para diagnosticar una infección por *H. pylori* (Tabla N°5).

**Tabla N° 5.** Diagnóstico de *H. pylori* por métodos invasivos y no invasivos

<b>MÉTODO INVASIVO</b>				
<b>Prueba</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>Descripción</b>
<b>Endoscopia</b>				Identifica lesiones planas superficiales y no ulcerativas, es una prueba operador-dependiente. <sup>(86)</sup> . Permite establecer la ubicación del cáncer. <sup>(73)</sup> .
<b>Prueba rápida de ureasa</b>	>98%	99%	99%	Prueba rápida y barata, determina la actividad de la enzima ureasa en una pequeña muestra de mucosa gástrica <sup>(74,75)</sup> .
<b>Cultivo</b>				Altamente específico, se puede conservar las cepas y conocer los factores de virulencia <sup>(76,77)</sup> . Diagnóstico demora días, baja sensibilidad, costoso, a menudo no disponible <sup>(78)</sup> .
<b>PCR</b>				Sensible y específico, método rápido y aplicable a diferentes tipos de muestras. Se utilizan diferentes iniciadores de secuencias (cebadores) para amplificar varios genes de virulencia específicos de <i>H. pylori</i> como <i>CagA</i> y <i>VacA</i> <sup>(79,80)</sup> .
<b>MÉTODO NO INVASIVO</b>				
<b>Prueba</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Valor predictivo positivo</b>	<b>Descripción</b>
<b>Serología Elisa</b>	85-92%	79%-83%	64%	Menos exacta y no identifica infección activa, no recomendada después del tratamiento, barata y fácilmente disponible. La detección de la IgG, es usada para el diagnóstico <sup>(80)</sup> .
<b>Prueba de aliento con urea C<sup>14</sup> y C<sup>13</sup> radiactivo</b>	95%	96%	88%	Recomendada para el diagnóstico de <i>H.pylori</i> antes del tratamiento, prueba preferida para confirmar erradicación. El estómago al estar infectada con <i>H.pylori</i> , La ureasa presente, desdobra a una pequeña cantidad de <sup>13</sup> C-urea <sup>(81)</sup> .

Fuente: Hunt et al, 2010, <sup>(30)</sup>

### III. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. Tamaño de la muestra y población de estudio:

Se trabajó con un tamaño de muestra de un total de 227 pacientes ( $n=227$ ), de los cuales 119( $n=119/227$ ) fueron pacientes que acudieron a un chequeo de despistaje de cáncer gástrico y 108( $n=108/227$ ) pacientes con cáncer gástrico. En ambos grupos se les realizó la encuesta de patrón alimentario y la detección de *H. pylori*.

La población de estudio estuvo formada por aquellos que cumplían los siguientes criterios:

- Pacientes con cáncer gástrico y pacientes que ingresaron para realizarse una endoscopia como prueba de despistaje, ambos grupos fueron atendidos en el departamento de Abdomen del INEN. De estos pacientes algunos residían en Lima y otros provenientes de provincia.
- Los pacientes aceptaron firmar el consentimiento informado para la toma de muestra de sus cirugías y endoscopias, así como el desarrollo de la encuesta de patrón alimentario.

Fueron excluidos los que no cumplían con los criterios señalados anteriormente. Se elaboró un listado de los pacientes que presentaban cáncer gástrico; así como de los que acudieron para realizarse una endoscopia en el departamento de abdomen. En el listado se incluyó variables clínicas y patológicas y otras variables que eran importantes para la realización del estudio y el consentimiento informado. Se desarrolló una base en el programa Microsoft Excel, se adicionó las variables presentes en las encuestas más los datos de las historias clínicas.

#### 3.2. Consentimiento Informado

El estudio que se desarrolló fue aprobado por el Comité Revisor de Protocolos y el Comité de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Luego de la aprobación por los Comités (**Anexo 1**), a los pacientes del Departamento de Abdomen se les invitó a participar en el estudio. Los pacientes que aceptaron, se les hizo firmar el consentimiento informado de participación al estudio. (**Anexo 2**).

### 3.3. Diseño y validación de la encuesta

La encuesta que se utilizó para este trabajo fue una adaptación del modelo de preguntas de frecuencia alimentaria utilizada en el estudio EPIC-Norfolk, instrumento de versión británica <sup>(83)</sup>. La encuesta adaptada fue validada teniendo en cuenta los siguientes criterios: la presentación del instrumento, su contenido, claridad de las preguntas, resolución en un tiempo razonable y factibilidad de su aplicación. La encuesta de patrón alimentario fue aprobada por tres profesionales médicos expertos en el tema, que tuvieron en cuenta los criterios mencionados **(Anexo 3)**.

### 3.4. Realización de la Encuesta

A los pacientes que accedieron a participar en el estudio, se les realizó la encuesta del patrón alimentario **(Anexo 4)**. Se hicieron preguntas relacionadas a sus hábitos y frecuencia de consumo de determinados alimentos, para poder establecer y relacionar aquellas condiciones de frecuencia de consumo y relacionarlo con la *H. pylori* en las biopsias y cirugías que se realizaron a los pacientes. Las variables incluidas fueron: Lugar de procedencia, edad, género, las otras variables que se incluyeron fueron:

#### **Hábitos:**

Consumo de cerveza, sal, frituras, consumo de alimentos fuera de casa, consumo de vegetales como tomate, lechuga también el consumo de carne roja, embutidos, ají, estos fueron valorados como una variable dicotómica, dejando como No cuando el paciente refirió que nunca lo consume o si los consume menos de una vez al mes. Se considerará como Sí, en el caso de que los consuma una vez o más de una vez por semana.



### 3.5. Obtención de las muestras biológicas.

Se revisó diariamente la programación de procedimientos del Departamento de Abdomen. Las muestras se obtuvieron a partir de biopsias (pacientes que acudían para un despistaje) y cirugías de gastrectomía (pacientes que presentaron un diagnóstico de cáncer gástrico), realizadas en el INEN. El mismo día que se realizó el procedimiento, se realizó la recolección de las muestras biológicas e inmediatamente se llevó a Banco de Tejidos Tumoraes para su almacenamiento a las condiciones apropiadas para su análisis. Procedimiento para la recolección de la muestra:

- Se comunicó la realización del procedimiento al personal del laboratorio de investigación.
- Usamos tubos con sus respectivos rótulos para la recolección de las muestras, y se llevaron al área de congelamiento.
- Con la finalidad de mantener la muestra en óptimas condiciones, tubos fueron transportados con nitrógeno líquido.
- Se registró previamente y luego se almacenó a una temperatura de -80°C hasta la realización de extracción de DNA.

### 3.6. Detección de la presencia de *Helicobacter pylori*

La detección de *H. pylori* en las biopsias y en las muestras de cirugía, fueron realizadas por PCR en tiempo real y se emplearon cebadores específicos para lograr la amplificación de los genes *VacA* y *CagA* de la bacteria. El proceso se dividió en dos partes: Extracción de ácidos nucleicos y cuantificación de ácidos nucleicos.

#### 3.6.1. Extracción de DNA de la muestra:

Las muestras se procesaron en homogeneizadores, exentos de DNAasa y ARNasa y sometidas a acción mecánica en tampón de lisis y posterior adición de proteinasa K. Las muestras fueron incubadas a 56°C durante 3 horas, una vez que se obtuvo el lisado, se continuó con la extracción conforme al Kit de GeneJet Genomic DNA (ThermoScientific. EE. UU) según las indicaciones del mismo.

### 3.6.2. Cuantificación de DNA.

La determinación de las concentraciones de DNA que se obtuvieron de las extracciones, se les realizó la lectura espectrofotométrica mediante el fluorómetro Qubit (v2.0 invitrogenbylifeTechnologies) a las longitudes de 260 nm y 280 nm. El grado de pureza con respecto a la preparación lo obtenemos en base a una relación (A260/A280), se considera que presenta una buena pureza para el DNA si se tiene una relación  $A_{260}/A_{280} = 2.0$ , para este fin se utilizó el “*Qubit de Alta sensibilidad (High sensibity –HS-) dsDNA Assay kit (lifetechnologies)*”.

Para la cuantificación se procedió de tal forma:

Se elaboró la solución de trabajo (199  $\mu$ L QubitdsDNAHS Buffer y 1  $\mu$ L Flurocromo QubitdsDNAHS 200x concentrado). La muestra lista para la lectura contenía 199  $\mu$ L de solución de trabajo más 1  $\mu$ L de muestra de DNA. Se realizó la lectura en el fluorómetro. Para la cuantificación de los cebadores se empleó el “*reactivo Qubit de Hebra simple (Single-Stranded-HS-) ssDNA Assay Kit (Life Technologies)*”.

### 3.7. PCR a tiempo real (qPCR) mediante uso de SYBRgreen. <sup>(84)</sup>

La detección de la bacteria en las muestras de biopsias y cirugías se realizó por medio de la amplificación de los genes de virulencia *VacA* y *CagA*, de la bacteria. Para la reacción fueron empleadas la mezcla Mastermix SYBR® Green (Roche). En la reacción se añadió genes de referencia como control interno. Se generaron curvas patrones de cada gen de la bacteria y así cada muestra fue cuantificada. Las reacciones se llevaron a cabo en el equipo “*Light Cycler 96 System (Roche)*”, la mezcla de reacción contenía “*FastStartEssential DNA GreenMaster*”, cebador sentido, cebador anti sentido, DNA diluido. Se utilizaron tres pares de cebadores que pertenecían a 3 genes de virulencia de *H. pylori*.

**Tabla N°6.** Genes de virulencia de la *H.pylori* y sus respectivos cebadores

<b>Grupo</b>	<b>Gen</b>	<b>Cebador</b>	<b>Secuencia 5'-3'</b>	<b>Tm</b>
Virulencia	VacA s	VA1 R	CTGCTTGAATGCGCCAAAC	52-63
		VA1 F	ATGGAAATACAACAAACACAC	
	VacA m	VAG R	GCGTCAAATAATTCCAAGG	52-63
		VAG F	CAATCTGTCCAATCAAGCGAG	
	CagA	cagA R	TCTAATCCTGTTTGCTCCCCA	62-64
		cagA F	CTCATTGCGAAGGCGACCT	

En la tabla N°6 se muestra los 3 genes de virulencia y sus cebadores y los segmentados, secuenciales sentido y anti sentido, que se utilizaron para la detección de *H. pylori*. Se muestra la temperatura de fusión (Tm) de los cebadores.

**Tabla N°7.** Etapas de la Reacción en el termociclador

La reacción se dividió en cuatro etapas que fueron programadas en el termociclador.

<i>H.pylori</i> programas	Temperatura (°C)	Tiempo (seg)
Pre incubación	95	600
3 pasos de amplificación (45 ciclos)	95	15
	*	15
	72	20
Melting(1 ciclo)	95	10
	65	60
	97	1
Cooling(1 ciclo)	40	30

\*variable que dependió del cebador usado.

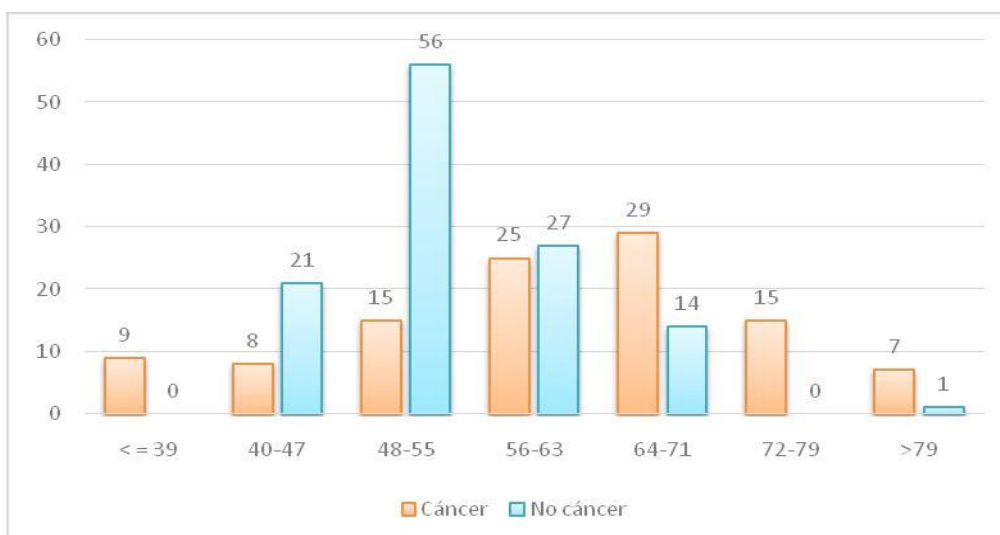
La detectó la señal cuando finalizó la hibridación-elongación de la reacción y los resultados serán expresados tras el análisis de la curva de fusión. Se realizó de forma paralela controles de la integridad del DNA de la muestra.

#### IV. RESULTADOS

**Tabla N°8.** Distribución de pacientes por grupos de edades.

Edad	Cáncer		No Cáncer		P valor
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<=39	9	8%	0	0%	<b>0</b>
40-47	8	7%	21	17,5%	
48-55	15	14%	56	47%	
56-63	25	23%	27	23%	
64-71	29	27%	14	11,5%	
72-79	15	14%	0	0%	
>79	7	7%	1	1%	
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100%</b>	<b>119</b>	<b>100%</b>	

Se observa, para los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, el intervalo de edad de 64 a 71 años hay un mayor número de pacientes, siendo este el 27%, así mismo el promedio de edad para este grupo fue de 62 años. Para el grupo de pacientes que no presentaron cáncer, se observa que 47% está en un intervalo de 48 a 55 años, el promedio de edad resultó ser de 55 años. Los resultados muestran una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

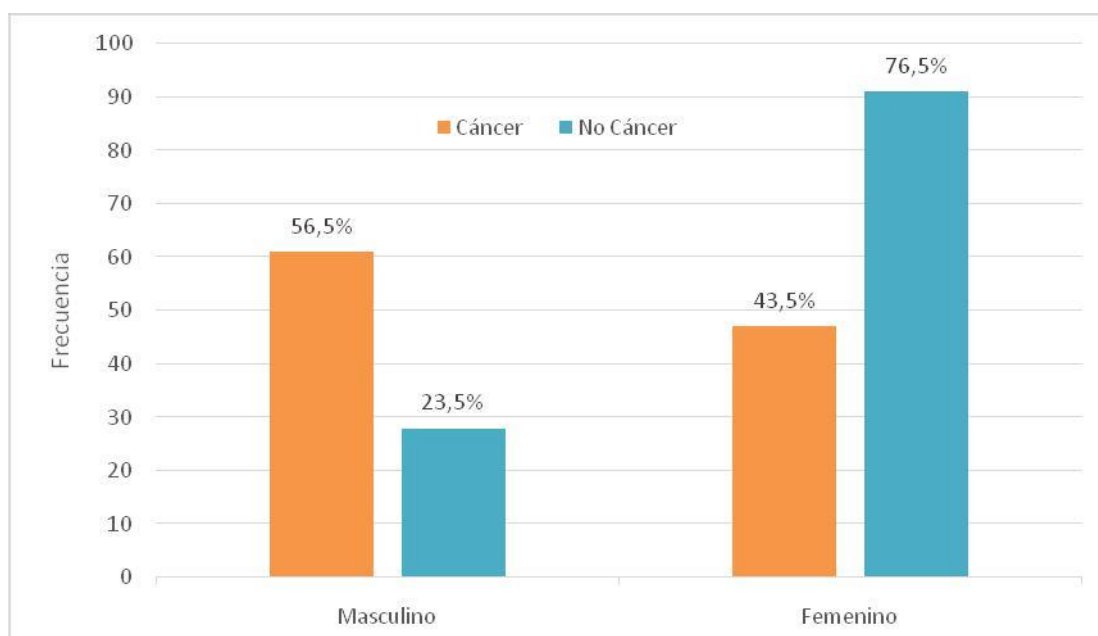


**Figura 1.** Distribución de pacientes por grupos de edades

**Tabla N°9.** Distribución de pacientes por género.

Género	Cáncer		No Cáncer		p valor	OR - (I.C 95%)
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Masculino	61	56,5%	28	23,5%	0	4.22 (2.38-7.48)
Femenino	47	43,5%	91	76,5%		
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100%</b>	<b>119</b>	<b>100%</b>		

En el estudio, el grupo de los pacientes que presentaron un diagnóstico de cáncer gástrico (n=108), los hombres resultaron un 56,5% y las mujeres el 43,5%, caso contrario a lo obtenido en el grupo que no presentó cáncer gástrico (n=119), los hombres resultaron con un menor porcentaje 23,5% y las mujeres 76,5%. Se observó que en cada grupo hubo predominancia de un tipo de género, resultando una asociación estadísticamente significativa OR 4.22 (I.C 95% 2.38-7.48) ( $p < 0,05$ ).

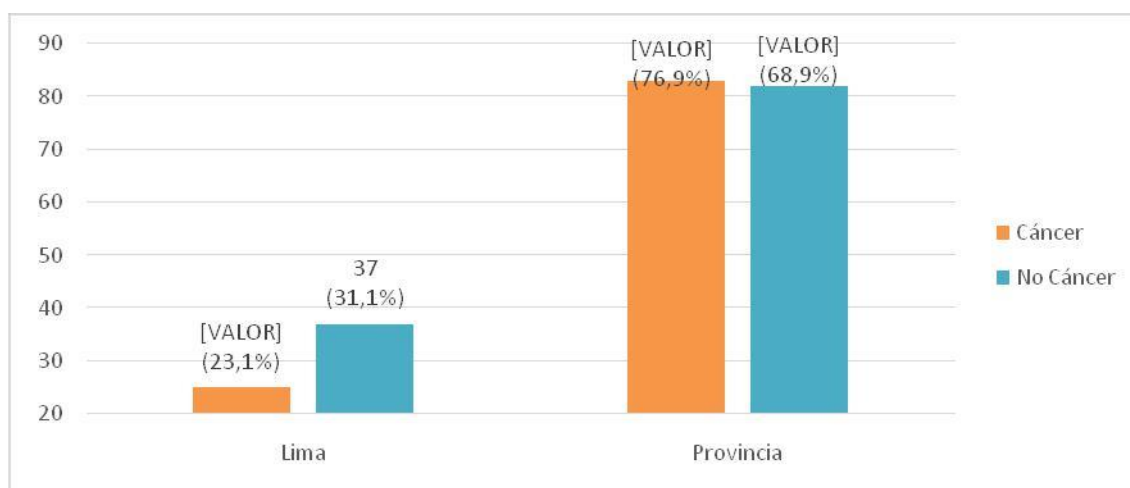


**Figura 2.** Distribución de pacientes por género.

**Tabla N°10.** Distribución de pacientes según su procedencia

Lugar de procedencia	Cáncer		No Cáncer		p valor	OR - (I.C 95%)
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Lima	25	23,1%	37	31,1%	0.179	0.67 (0.36-1.21)
Provincia	83	76,9%	82	68,9%		
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100%</b>	<b>119</b>	<b>100%</b>		

Al total de encuestados se les dividió en dos grupos, conforme al lugar de procedencia, el primer grupo eran provenientes de la región Lima y el segundo grupo eran de otras regiones del Perú. Se observa que los pacientes que presentaron un diagnóstico de cáncer gástrico, provenientes de provincia resultó 76,9% (83 pacientes) y los provenientes de Lima 23,1% (25 pacientes). Para la población de pacientes que no presentaron cáncer gástrico, los procedentes de provincia también resultaron mayor, siendo 68,9% (82 pacientes) y los procedentes de la región Lima 31,1% (37 pacientes). No se encontró una asociación estadísticamente significativa OR 0.67(I.C 95% 0.36-1.21) ( $P>0.179$ ) con respecto al lugar de procedencia de los pacientes y su diagnóstico.



**Figura 3.** Distribución de pacientes según su procedencia

**Tabla N°11. Patrón alimentario de la población de estudio**

<i>Factores</i>	<i>Total</i>		<i>Cáncer</i>		<i>No Cáncer</i>		<i>p valor</i>	<i>OR - (I.C 95%)</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
<b>CONSUMO DE LECHUGA</b>							0.388	0.74 (0.36-1.50)
<b>SI</b>	190	83,7%	88	81,5%	102	85,7%		
<b>NO</b>	37	16,3%	20	18,5%	17	14,3%		
<b>CONSUMO DE TOMATES</b>							0.225	0.65 (0.32-1.31)
<b>SI</b>	188	82,8%	86	79,6%	102	85,7%		
<b>NO</b>	39	17,2%	22	20,4%	17	14,3%		
<b>CONSUMO DE CARNES ROJAS</b>							0.009	2.58 (1.25-5.51)
<b>SI</b>	186	81,9%	96	88,9%	90	75,6%		
<b>NO</b>	41	18,1%	12	11,1%	29	24,4%		
<b>CONSUMO DE EMBUTIDOS</b>							0.593	0.80 (0.31-1.79)
<b>SI</b>	28	12,3%	12	11,1%	16	13,4%		
<b>NO</b>	199	87,7%	96	88,9%	103	86,6%		
<b>CONSUMO DE AJI</b>							0.333	1.30 (0.76-2.25)
<b>SI</b>	83	36,6%	43	39,8%	40	33,6%		
<b>NO</b>	144	63,4%	65	60,2%	79	66,4%		
<b>AÑADIR SAL DESPUÉS DEL PREPARADO EL ALIMENTO</b>							0	0.24 (0.13-0.44)
<b>SI</b>	155	68,3%	57	52,7%	98	82,3%		
<b>NO</b>	72	31,7%	51	47,3%	21	17,7%		
<b>CONSUMO DE FRITURAS</b>							0.065	0.42 (0.15-1.08)
<b>SI</b>	206	90,7%	94	87%	112	94,1%		
<b>NO</b>	21	9,3%	14	13%	7	5,9%		
<b>CONSUMO DE ALIMENTOS FUERA DE SU DOMICILIO</b>							0.002	0.22 (0.07-0.60)
<b>SI</b>	204	89,9%	90	83,3%	114	95,8%		
<b>NO</b>	23	10,1%	18	16,7%	5	4,2%		
<b>CONSUMO DE ALCOHOL</b>							0.006	3.97 (1.44-12.44)
<b>SI</b>	21	9,3%	16	14,8%	5	4,2%		
<b>NO</b>	206	90,7%	92	85,2%	114	95,8%		

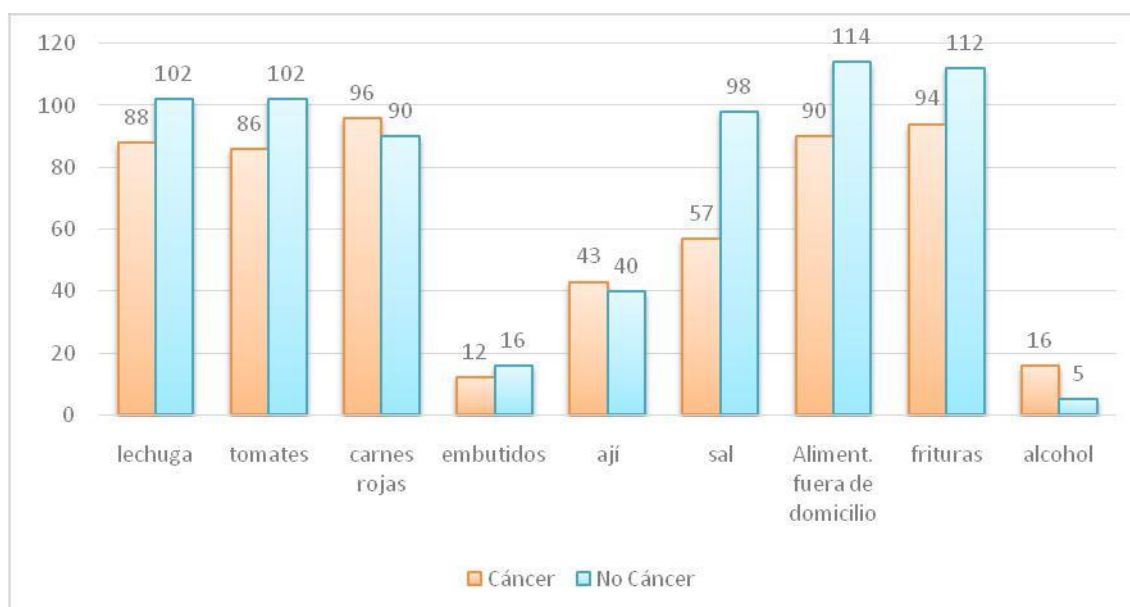


En la **tabla N°11**, muestra el patrón alimentario de la población de estudio, examinados con sus respectivas medidas de asociación (OR). No se encontró asociación positiva(riesgo) o negativa (protección) entre el cáncer gástrico y el consumo de lechuga OR 0.74 (IC 95% 0.36-1.5) ( $p=0.388$ ), de igual manera para el consumo de tomate OR 0.65 (IC 95% 0.32 1.31) ( $p=0.225$ ), consumo de embutidos OR 0.8 (IC 95% 0.31-1.79) ( $p=0.593$ ), consumo de ají OR 1.3 (IC 95% 0.76-2.25) ( $p=0.333$ ), consumo de frituras OR 0.42 (IC 95% 0.15-1.08) ( $p=0.065$ ). Se logró establecer una asociación positiva con dos patrones, consumo de carnes rojas, OR 2.58 (IC 95% 1.25- 5.51) ( $p=0.009$ ), y el consumo de cerveza, OR 3.97 (IC 95% 1.44-12.44) ( $p=0.006$ ). Añadir sal después de preparado los alimentos se asocia negativamente con el riesgo de cáncer gástrico, OR 0.24 (IC 95% 0.13- 0.44) ( $p=0$ ), de igual manera para el consumo de alimentos fuera de domicilio OR 0.22 (IC 95% 0.07-0.60) ( $p=0.002$ ).

**Tabla N°12.** Distribución del patrón alimentario de la población de estudio según su diagnóstico.

Patrón alimentario	Cáncer (n=108)	No Cáncer (n=119)
	Frecuencia	Frecuencia
Lechuga	88	102
Tomates	86	102
Carnes rojas	96	90
Embutidos	12	16
Ají	43	40
Añadir sal desp.preparar alimento	57	98
Aliment. fuera de domicilio	90	114
Frituras	94	112
Alcohol	16	5

La tabla se muestra la distribución del patrón alimentario de la población de estudio, se observó que del grupo de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico (n=108), 96 presentaron una frecuencia de consumo de carnes rojas, 90 del mismo grupo desarrollaban su patrón alimentario fuera de su domicilio, 94 presentaron una frecuencia de consumo de frituras. Del grupo de pacientes que no presentó cáncer gástrico, 90 presentan una frecuencia de consumo de carnes rojas, 114 presentaron un patrón alimentario fuera de su domicilio.

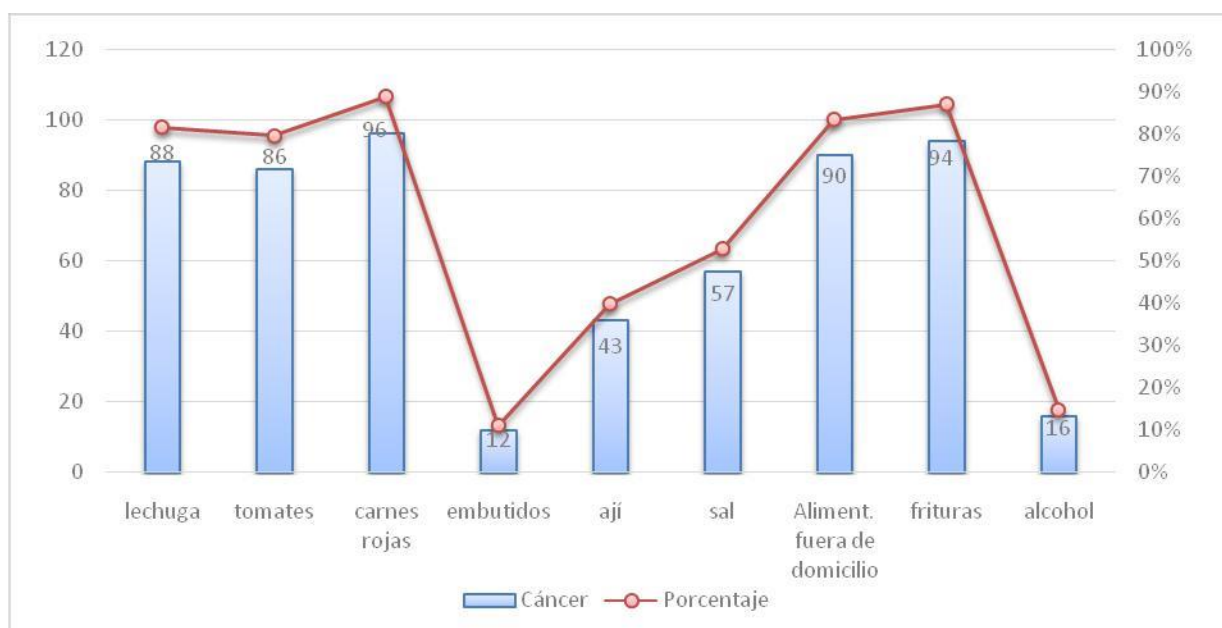


**Figura 4.** Distribución del patrón alimentario de la población de estudio según su diagnóstico.

**Tabla N°13.** Distribución del patrón alimentario de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico

Patrón alimentario	Cáncer gástrico (n=108)	
	Frecuencia	Porcentaje
Lechuga	88	81%
Tomates	86	80%
Carnes rojas	96	89%
Embutidos	12	11%
Ají	43	40%
Añadir sal desp.preparar alimento	57	53%
Aliment. fuera de domicilio	90	83%
Frituras	94	87%
Alcohol	16	15%

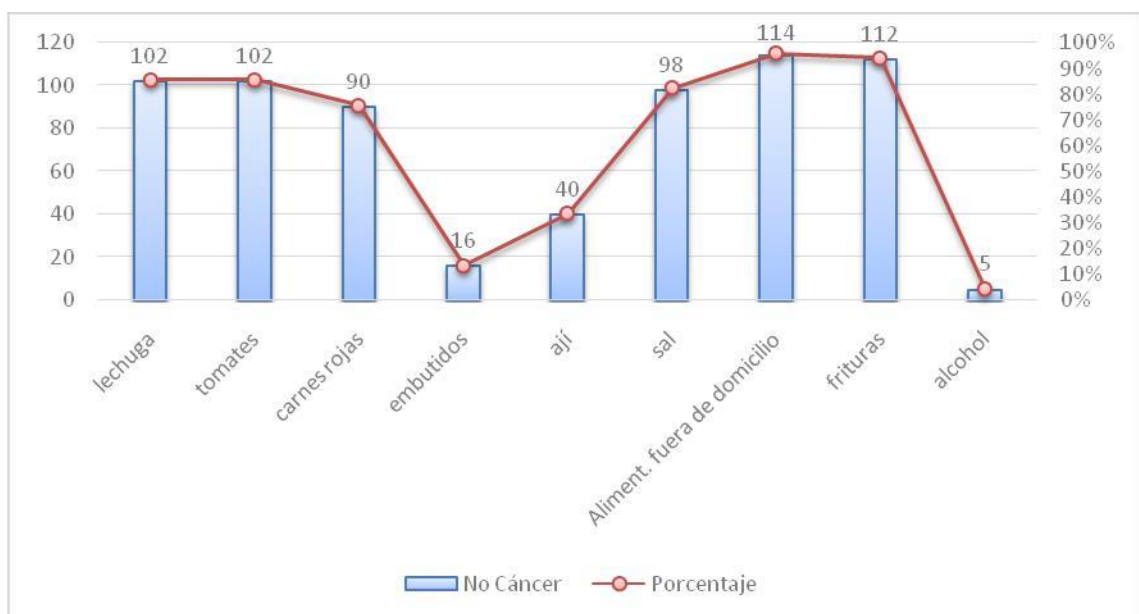
Se observa, el 89% presenta una mayor frecuencia de consumo de carnes rojas, seguido con el 87% de pacientes que tienen un patrón de consumo de frituras, el 83% presentaron un hábito de consumo de alimentos fuera de su domicilio, así mismo se observa que hay un menor patrón de consumo de embutidos 11% y alcohol 15%.



**Figura 5.** Distribución del patrón alimentario de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico

**Tabla N°14.** Distribución del patrón alimentario de los pacientes sin diagnóstico de cáncer gástrico

Patrón alimentario	No Cáncer (n=119)	
	Frecuencia	Porcentaje
Lechuga	102	86%
Tomates	102	86%
Carnes rojas	90	76%
Embutidos	16	13%
Ají	40	34%
Añadir sal desp.preparar alimento	98	82%
Aliment. fuera de domicilio	114	96%
Frituras	112	94%
alcohol	5	4%



**Figura 6** Distribución del patrón alimentario de los pacientes sin diagnóstico de cáncer gástrico

**Tabla N°15.** Patrón alimentario de la población de estudio según la detección de *H. pylori*.

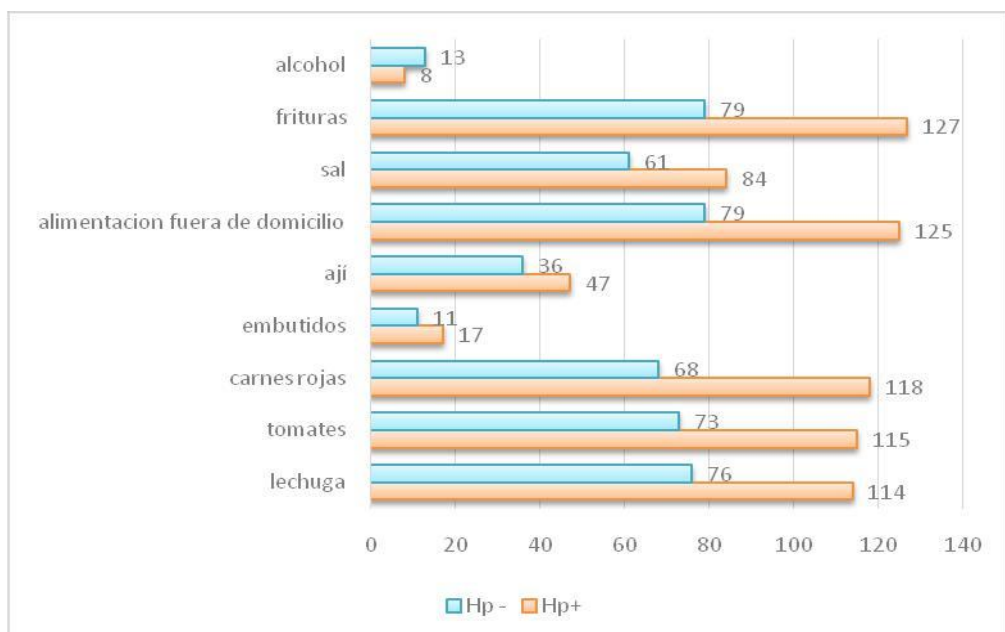
FACTORES	Helicobacter pylori						P. VALOR	OR - (I.C 95%)
	Total		Positivo		Negativo			
	n	%	n	%	n	%		
CONSUMO DE LECHUGA							0.387	0.72 (0.33-1.51)
SÍ	190	83,7%	114	82%	76	86,4%		
NO	37	16,3%	25	18%	12	13,6%		
CONSUMO DE TOMATES							0.965	0.98 (0.48-2.00)
SÍ	188	82,8%	115	82,7%	73	83%		
NO	39	17,2%	24	17,3%	15	17%		
CONSUMO DE CARNES ROJAS							0.146	1.65 (0.83-3.28)
SÍ	186	81,9%	118	84,9%	68	77,3%		
NO	41	18,1%	21	15,1%	20	22,7%		
CONSUMO DE EMBUTIDOS							0.952	0.98 (0.43-2.26)
SÍ	28	12,3%	17	12,2%	11	12,5%		
NO	199	87,7%	122	87,8%	77	87,5%		
CONSUMO DE AJÍ							0.279	0.74 (0.42-1.29)
SÍ	83	36,6%	47	33,8%	36	40,9%		
NO	144	63,4%	92	66,2%	52	59,1%		
ANADIR SAL DESPUES DEL PREPARADO EL ALIMENTO							0.789	0.93 (0.52-1.64)
SÍ	155	68,3%	94	67,6%	61	69,3%		
NO	72	31,7%	45	32,6%	27	30,7%		
CONSUMO DE FRITURAS							0.686	1.21 (0.47-3.02)
SÍ	206	90,7%	127	91,4%	79	89,8%		
NO	21	9,3%	12	8,6%	9	10,2%		
ALIMENTACIÓN FUERA DE DOMICILIO							0.969	1.02 (0.40-2.47)
SÍ	204	89,9%	125	89,9%	79	89,8%		
NO	23	10,1%	14	10,1%	9	10,2%		
CONSUMO DE ALCOHOL							0.022	0.35 (0.13-0.89)
SÍ	21	9,3%	8	5,8%	13	14,8%		
NO	206	90,7%	131	94.2%	75	85,2%		

En la **tabla N°15** se muestra el patrón alimentario de la población de estudio según la distribución de la bacteria *H. pylori*, examinadas con sus respectivas medidas de asociación (OR). No se encontró asociación positiva (riesgo) o negativa (protección) ante la presencia de la bacteria *H. pylori* y el consumo de lechuga OR 0.72 (IC 95% 0.33-1.51) (p=0.387), de igual manera para el consumo de tomate OR 0.98 (IC 95% 0.48-2.00) (p=0.965), carnes rojas OR 1.65 (IC 95% 0.83-3.28) (p=0.146), embutidos OR 0.98 (IC 95% 0.43-2.26) (p=0.952), consumo de ají OR 0.74 (IC 95% 0.42-1.29) (p=0.279), añadir sal después de preparado los alimentos OR 0.68 (IC 95% 0.38-1.19) (p=0.174), consumo de frituras OR 1.21 (IC 95% 0.47-3.02) (p=0.686), consumo de alimentos fuera de domicilio OR 1.02 (IC 95% 0.40-2.47) (p=0.969). Consumo de alcohol se asocia negativamente con la presencia de la bacteria *H. pylori* OR 0.35 (IC 95% 0.13-0.89) (p=0.022).

**Tabla N°16.** Distribución del patrón alimentario de la población de estudio según la presencia o ausencia de *H. pylori* en las muestras de tejido.

Patrón alimentario	<i>Helicobacter pylori</i>	
	Positivo (n= 139)	Negativo (n= 88)
Lechuga	114	76
Tomates	115	73
Carnes rojas	118	68
Embutidos	17	11
Ají	47	36
Aliment. fuera de domicilio	125	79
Añadir sal desp.preparar alimento	84	61
Frituras	127	79
Alcohol	8	13

Se observa, que hay un mayor grupo de la población de estudio que resultó positivo a la bacteria *H. pylori* en los diferentes patrones de consumo, siendo mayor la frecuencia en los pacientes que presentaron un patrón de consumo en lechuga, tomate, fritura, alimentación fuera de casa y carnes rojas.

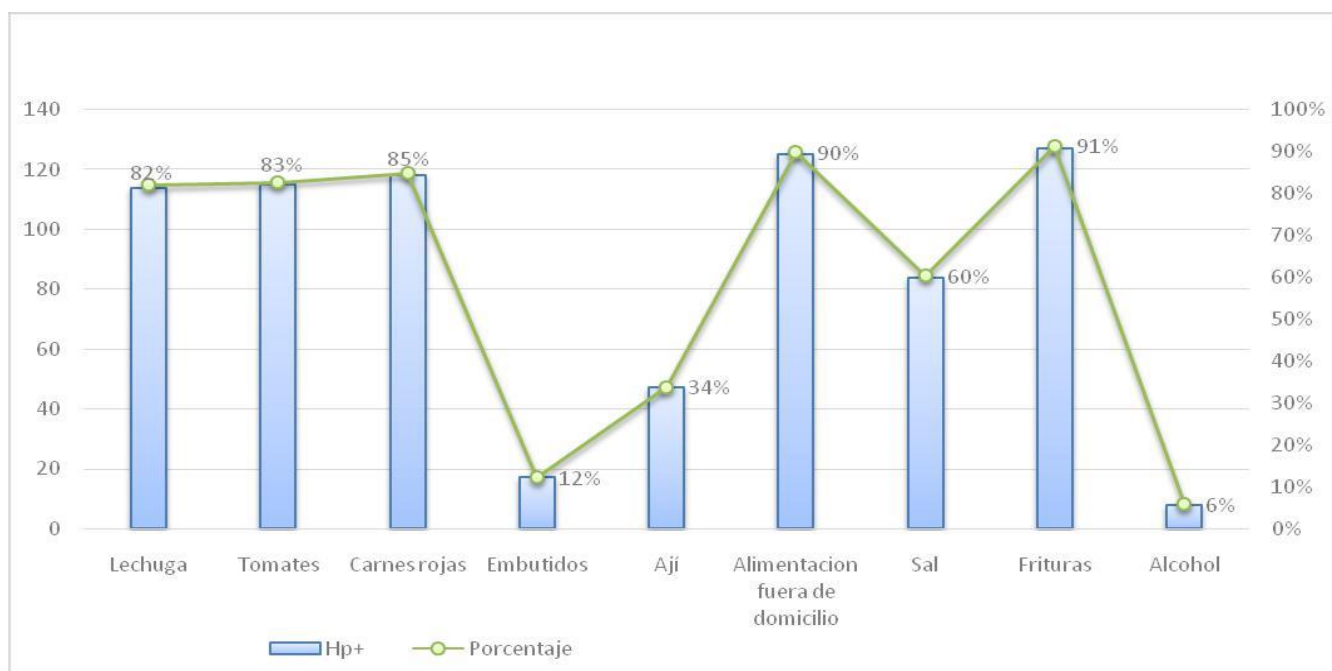


**Figura 7.** Distribución del patrón alimentario de la población de estudio según la presencia o ausencia de *H. pylori* en las muestras de tejido.

**Tabla N°17.** Distribución del patrón alimentario de los pacientes con presencia de *H. pylori*

Patrón alimentario	<i>H. pylori</i> positivo (n=139)	
	Frecuencia	Porcentaje
Lechuga	114	82%
Tomates	115	83%
Carnes rojas	118	85%
Embutidos	17	12%
Ají	47	34%
Alimentación fuera de domicilio	125	90%
Sal	84	60%
Frituras	127	91%
Alcohol	8	6%

Se observa, una mayor frecuencia de consumo en los siguientes patrones alimentarios, fritura 91%, alimentación fuera de domicilio 90%, carnes rojas 85%, tomate 83%, lechuga 82%, sal 60%.



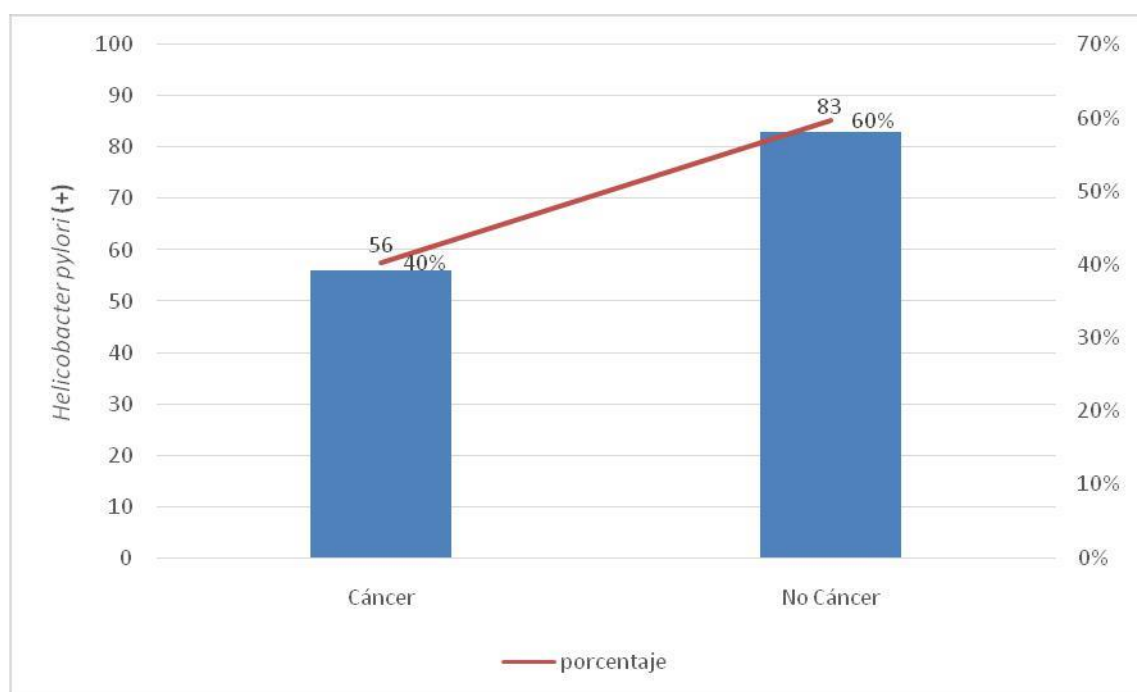
**Figura 8.** Distribución del patrón alimentario de los pacientes con presencia de *H. pylori*



**Tabla N°18.** Diagnóstico de la población de estudio y su detección de *H. pylori*.

Diagnóstico	Helicobacter pylori				P valor
	Positivo		Negativo		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Cáncer	56	40,3%	52	59,1%	0.0057
No Cáncer	83	59,7%	36	40,9%	
Total	139	100%	88	100%	

Se observa, en ambas poblaciones se encontró la presencia de *H. pylori*. Los dos grupos tanto los que resultaron positivos como negativos a la bacteria resultaron tener una relación estadísticamente significativa ( $p < 0.0057$ ).



**Figura 9.** Diagnóstico de la población de estudio y su detección de *H. pylori*.

## V. DISCUSIÓN

Conforme a los resultados de este estudio, encontramos asociaciones significativas, para el consumo de carnes rojas y consumo de alcohol (cerveza) con el cáncer gástrico, así como también la edad y el género de la población de estudio. Este trabajo coincide con otros estudios respecto al consumo de carnes rojas y el desarrollo de cáncer gástrico. En Italia se realizó un estudio de casos y controles de alto y bajo riesgo para evaluar las razones de la variación geográfica de la mortalidad por cáncer gástrico, se evaluaron 1016 casos histológico confirmados de cáncer gástrico y 1159 controles, las diferencias de casos-controles fueron encontradas para varias variables dietéticas, se evaluaron la frecuencia de consumo de determinados alimentos, se encontró una tendencia significativa del aumento del riesgo de cáncer gástrico con el consumo de carne de res <sup>(85)</sup>. Estudio realizado a una población de 66 condados del este de Nebraska, donde se realizaron las entrevistas de evaluación dietética a hombres y mujeres diagnosticadas con cáncer gástrico (n=5176), cáncer de esófago (n=5143) y 502 controles, la evaluación dietética incluyó preguntas relacionadas al consumo de determinados alimentos, los resultados obtenidos fueron que el alto consumo de carne roja se asoció con mayores riesgos para el cáncer de estómago OR 2,4(IC 95%1,3 – 4,8) con un  $p < 0.001$  <sup>(86)</sup>, así mismo los resultados de algunos estudios que muestran asociación de la alta ingesta de carnes rojas como factor de riesgo para cáncer gástrico, pueden ser explicadas debido al contenido de hierro de las carnes rojas. El nitrito al reaccionar con la hemoglobina o mioglobina de las carnes pueden formar compuestos N-nitrosohemoglobina y N-nitrosomioglobina <sup>(87)</sup>. Estudios afirman que niveles de Nitrosaminas endógenas es mayor que los niveles exógenos, y esto es por la dieta, consideran que consumir 600g de carne proporcionaría 13µg de Nitrosaminas <sup>(88)</sup>, indicaron que los que consumieron altas porciones de carne obtuvieron resultados semejantes a un individuo que fuma <sup>(89)</sup>. Investigaciones midieron nitrocompuestos totales en las heces de una población voluntaria, se les proporcionó dietas con cantidades diferente de carne roja, concluyeron que la carne sería el sustrato para la formación de Nitrosaminas endógenas <sup>(90,91)</sup>, analizaron más de 800 estudios epidemiológicos referentes a cáncer gástrico, colorectal, páncreas y de próstata, clasificaron las comidas

procesadas como carcinógenas cáncer colorectal y una posible asociación con el cáncer gástrico y las carnes rojas se clasificaron como probables carcinógenos para el cáncer colorectal y sin asociación con el cáncer gástrico<sup>(92)</sup>. Estos estudios ponen en evidencia la importancia de seguir desarrollando estudios de las posibles consecuencias del consumo de carnes y el desarrollo de cáncer <sup>(93)</sup>. El hallazgo del consumo de alcohol como factor de riesgo OR 3.97 para el cáncer gástrico, en este trabajo tuvo un valor estadísticamente significativo ( $p=0.006$ ), coincide con estudios previos. Un estudio, donde realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE y Scisearch, artículos publicados hasta diciembre de 2016, identificaron 23 estudios de cohorte que incluyeron una población total de 5 886,792 sujetos, donde se realizaron estimaciones metaanalíticas para explorar la relación de cuantificación entre el consumo de alcohol y el cáncer gástrico, utilizaron modelos de efectos aleatorios, así como la relación dosis-respuesta entre el riesgo de cáncer gástrico y el consumo de alcohol. Encontraron que el consumo de alcohol aumentó el riesgo de cáncer gástrico, donde la relación de riesgo resumido fue OR 1,17 (95% intervalo de confianza (IC): 1.00 – 1.34,  $p < 0,05$ , otro estudio de análisis dosis-respuesta mostró que cada incremento de 10 g/d en el consumo de alcohol lo asociaron con un incremento del 7% del riesgo de cáncer gástrico (95% CI 1.02 – 1.12,  $p = 0,002$ ). Este metanálisis que desarrollaron proporciona evidencia de que el consumo de alcohol es un factor de riesgo importante de la incidencia de cáncer gástrico. Los resultados de estos diversos estudios que muestran asociación de la alta ingesta de alcohol como factor de riesgo para desarrollar cáncer gástrico, pueden ser explicados debido a los efectos que ocasiona, al aumentar significativamente los compuestos N-nitroso la carcinogenicidad <sup>(94,95)</sup>. En particular en los bebedores de licor, que tiene un alto contenido de alcohol, estimulan la mucosa del estómago, alterándolas y como resultado generarían células cancerosas. La bacteria *H. pylori* se considera un riesgo para el cáncer gástrico <sup>(96,97)</sup>, aproximadamente uno de cada siete casos de cáncer gástrico podrían prevenirse si las personas no bebieran más de tres bebidas alcohólicas al día, no consumiera carne procesada y mantuviera un peso saludable, los investigadores encontraron que la cerveza aumenta el riesgo de cáncer gástrico <sup>(98)</sup> Así mismo, el consumo excesivo de alcohol, acompañado del abuso del tabaco, se asocia a un mayor riesgo de cáncer gástrico <sup>(99)</sup>. En este trabajo no se

encontró asociación entre el patrón alimentario consumo de lechuga, tomate y el riesgo de cáncer gástrico asociado a *H. pylori*. Los resultados de una reciente investigación, demostraron que la bacteria *H. pylori* prolonga su supervivencia formando biofilm y microcolonias en diferentes verduras entre las cuales se encontraba la lechuga (*Lactuca sativa longifolia*), logrando de este modo sobrevivir por un periodo prolongado mayor a 24 horas <sup>(100)</sup>. El estudio europeo (EPIC-EURGAST) tampoco demostró una asociación entre el consumo de vegetales o frutas y el cáncer gástrico <sup>(101)</sup>. No se encontró asociación entre el patrón de consumo de embutidos y cáncer gástrico asociado a *H. pylori*, algunos estudios sugieren que el consumo de carnes procesadas incrementar el riesgo de cáncer gástrico <sup>(102,103)</sup>.

Se detectó la presencia de *H. pylori* 40,3 % en el grupo (108 pacientes) que tenía un diagnóstico de cáncer gástrico, el grupo (119 pacientes) que acudió para su despistaje de cáncer gástrico, el 59,7 % fueron *H. pylori* positivo; así mismo hubo un grupo que no presentó la bacteria *H. pylori* (59,1 %) y tuvo un diagnóstico de cáncer gástrico. la relación entre los dos grupos resultó ser estadísticamente significativa ( $p < 0.0057$ ).

## VI. CONCLUSIONES

- De las 227 encuestas de patrón alimentario aplicadas tanto a los que tenían cáncer gástrico y los que acudieron para su despistaje, se encontró asociación con el patrón consumo de carnes rojas y el cáncer gástrico OR 2.58 (IC 95% 1.25- 5.51) ( $p=0.009$ ), así como también el consumo de alcohol (cerveza) OR 3.97 (IC 95% 1.44-12.44) ( $p=0.006$ ). No se encontró asociación entre los siguientes patrones alimentarios, consumo de lechugas, tomates, embutidos, consumo de ají, frituras, hábito de consumo de alimentos fuera de casa y el cáncer gástrico.
- Se detectó la presencia de *H. pylori* en ambos grupos de estudio, los que tenían un diagnóstico de cáncer gástrico, el 40.3 % resultaron *H. pylori* positivo. El 59,1 % también fue *H. pylori* positivo en el grupo que acudió para hacerse un despistaje de cáncer gástrico. La asociación de la presencia de la bacteria y el cáncer gástrico, resultó ser estadísticamente significativa ( $p<0.0057$ ).
- No se encontró que los patrones alimentarios; consumo de lechuga, tomate, carnes rojas, embutidos, así, consumo de sal, frituras, así como el consumo de alimentos fuera de domicilio y el alcohol estuvieran asociados con la presencia de la bacteria *H. pylori*.

## VII. RECOMENDACIONES

- Se deben realizar estudios en el Perú, sobre los vegetales consumidos frescos que contienen *H. pylori*, para plantear estrategias de prevención de infección.
- Se debe evaluar el patrón alimentario de los pacientes, de esta forma podríamos disminuir el alto consumo de alimentos que pueden condicionar el desarrollo de cáncer gástrico asociado a *H. pylori*.
- Se deberían evaluar más estudios que vinculen o establezcan asociaciones de la bacteria *H. pylori* y el patrón alimentario.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cervantes García E. *Helicobacter pylori* y las infecciones asociadas. Rev la Fac Med. 2006;49(4):163–8.
2. Atherton JC. The Pathogenesis OF *Helicobacter Pylori* –Induced gastro-duodenal diseases. Annu Rev PatholMech Dis [Internet]. 2006 Jan 24;1(1):63–96. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100125>
3. Schreiber S, Konradt M, Groll C, Scheid P, Hanauer G, Werling H-O, et al. The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. ProcNatlAcadSci [Internet]. 2004;101(14):5024–9. Disponible en: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0308386101>
4. Yamaoka Y. Pathogenesis of helicobacter pylori-related gastroduodenal diseases from molecular epidemiological studies. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012.
5. Cervantes-García E. [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx) *Helicobacter pylori*: mecanismos de patogenicidad. RevLatinoam Patol ClinMedLab [Internet]. 2016;63(2):100–9. Disponible en: [www.medigraphic.com/patologiaclinica](http://www.medigraphic.com/patologiaclinica)[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
6. Anales Venezolanos de Nutrición.
7. Kunnumakara, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharm Res. 2008;25(9):2097–116.
8. Olbermann P, Josenhans C, Moodley Y, Uhr M, Stamer C, Vauterin M, et al. A global overview of the genetic and functional diversity in the helicobacter pylori cag pathogenicity island. PLoSGenet. 2010;6(8).
9. Hernández, R., López L. Dieta y cáncer gástrico en México. Salud Publica Mex [Internet]. 2014;56(10):555–60. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v56n5/v56n5a23.pdf>
10. A. Israel D, Salama N, Krishna U, M. Rieger U, Atherton J, Falkow S, et al. *Helicobacter pylori* genetic diversity within the gastric niche of a single human host. Vol. 98, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002. 14625-14630 p.

11. Baker KH, Hegarty JP. Presence of helicobacter pylori in drinking water is associated with clinical infection. *Scand J InfectDis*. 2001;33(10):744–6.
12. Fernández M, Contreras M, García M, Michelangeli F, Suárez P. Evidencias de la transmisión acuática de *Helicobacter pylori*. *Interciencia*. 2008;33(6):412–7.
13. Mazari M, López Y, Calva J. *Helicobacter pylori* in water systems for human use in Mexico City. *Water Sci Technol*. 2001;43(12):93–8.
14. Queralt N, Bartolomé R, Araujo R. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J ApplMicrobiol*. 2005;98(4):889–95.
15. Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: Vegetables May Serve as One Route of Transmission. *J Infect Dis* [Internet]. 1993 Jul 1;168(1):222–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/168.1.222>
16. Chen S-Y, Liu T-S, Fan X-M, Dong L, Fang G-T, Tu C, et al. Epidemiological study of *Helicobacter pylori* infection and its risk factors in Shanghai. Vol. 85, *Zhonghuayixuezhazhi*. 2005. 802-806 p.
17. Goodman KJ, Correa P, Aux HJT, Ramirez H, Delany JP. *Helicobacter pylori* Infection in the Colombian Andes A Population-based Study of Transmission Pathways -- Goodman et al\_ 144 (3) 290 -- *American Journal of Epidemiology*. 1996;144(3):290–9.
18. Adams BL, Bates TC, Oliver JD. Survival of *Helicobacter pylori* in a Natural Freshwater Environment. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69(12):7462–6.
19. She FF, Lin JY, Liu JY, Huang C, Su DH. Virulence of water-induced coccoid *Helicobacter pylori* and its experimental infection in mice. *World J Gastroenterol*. 2003;9(3):516–20.
20. Shahamat M, Alavi M, Watts JEM, Gonzalez JM, Sowers KR, Maeder DW, et al. Development of two PCR-based techniques for detecting helical and coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *J ClinMicrobiol*. 2004;42(8):3613–9.
21. Velázquez M, Feirtag JM. *Helicobacter pylori*: characteristics, pathogenicity, detection methods and mode of transmission implicating foods and water. *IntJ Food Microbiol* [Internet]. 1999 Dec 15 [cited 2018 Dec 17];53(2–3):95–104. Disponible en:



- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168160599001609>
22. Klein PD, Opekun AR, Smith EO, Klein PD, Graham DY, Graham DY, et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* [Internet]. 1991 Jun 22 [cited 2018 Dec 17];337(8756):1503–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/014067369193196G>
  23. Buck A, Oliver JD. Survival of spinach-associated *Helicobacter pylori* in the viable but nonculturable state. *Food Control* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2018 Dec 17];21(8):1150–4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095671351000037X>
  24. Solís M, Gabriela. Revisión bibliográfica del Sistema de Clasificación TNM para el cáncer de esófago, unión gastroesofágica y páncreas. [Internet] 2018. Disponible en: [http://sacp.org.ar/revista/files/PDF/25\\_03/SACP\\_25\\_03\\_08.pdf](http://sacp.org.ar/revista/files/PDF/25_03/SACP_25_03_08.pdf)
  25. Redalyc. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. 2011;
  26. Bołdys H, Marek TA, Wanczura P, Matusik P, Nowak A. Even young patients with no alarm symptoms should undergo endoscopy for earlier diagnosis of gastric cancer. *Endoscopy* [Internet]. 2003;35(1):61—67. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-2003-36414>
  27. N.P. B, A.B.R. T, R.J. B, P.K. B, J. M, E. L, et al. Gastric cancer and other endoscopic diagnoses in patients with benign dyspepsia. *Gut* [Internet]. 2000;46(1):93–7. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=10601062%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=30307684>
  28. Everett SM, Axon ATR. Early gastric cancer in Europe. *Gut*. 1997;41(2):142–50.
  29. Rogers AB, Taylor NS, Whary MT, Stefanich ED, Wang TC, Fox JG. *Helicobacter pylori* but not high salt induces gastric intraepithelial neoplasia in B6129 mice. *Cancer Res*. 2005;65(23):10709–15.
  30. Hunt PRH, Xiao PSD, Megraud PF, Bazzoli PF, Merwe PS Van Der, Coelho PLGV, et al. Guías prácticas de la Organización Mundial de

- Gastroenterología : *Helicobacter pylori* en los países en desarrollo. 2010; 21:165–81.
31. Gastrointestinal T, Working P, Johns T. Ecology of *Helicobacter pylori* in Peru: infection rates in coastal , high altitude , and jungle communities. 1992;604–5.
  32. Ramos AR, Mendoza D, Julio R, Casella L, Valencia JG. ESTUDIO DEL *Helicobacter pylori* EN EL PERÚ. 2002;19(4):209–14.
  33. González CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: Where we are and where we should go. *Int J Cancer*. 2012;130(4):745–53.
  34. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*. 2008;25(9):2097–116.
  35. Nudler E, Gottesman ME. Transcription termination and anti-termination in *Escherichia coli*. *Genes to cells*. 2002;7(8):755–68
  36. GLADE, MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer : a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. Nutrition [Internet]. 1999 [cited 2018 Dec 30];15:523–6. Disponible en: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10025854176/en/>
  37. González CA, Sala N, Capellá G. Genetic susceptibility and gastric cancer risk. *Int J Cancer*. 2002;100(3):249–60.
  38. Pomerleau J, McKee M, Lobstein T, Knai C. The burden of disease attributable to nutrition in Europe. *Public Health Nutr* 2003; 6: 453-461
  39. Loh JT, Torres VJ, Cover TL. Regulation of *Helicobacter pylori* cagA expression in response to salt. *Cancer Res*. 2007;67(10):4709–15.
  40. Ge S, Feng X, Shen L, Wei Z, Zhu Q, Sun J. Association between habitual dietary salt intake and risk of gastric cancer: A systematic review of observational studies. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012
  41. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccino FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr*

- [Internet]. 2012 Aug 1;31(4):489–98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.01.003>
42. Ren JS, Kamangar F, Forman D, Islami F. Pickled food and risk of gastric cancer - A systematic review and meta-analysis of English and Chinese literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(6):905–15.
  43. Kim HJ, Lim SY, Lee JS, Park S, Shin A, Choi BY, et al. Fresh and pickled vegetable consumption and gastric cancer in Japanese and Korean populations: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Sci.* 2010;101(2):508–16.
  44. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed Meat Consumption and Stomach Cancer Risk : A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(15):1078–87
  45. Jakszyn P, González CA. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: A systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2006;12(27):4296–303.
  46. Bryan NS, Alexander DD, Coughlin JR, Milkowski AL, Boffetta P. Ingested nitrate and nitrite and stomach cancer risk: An updated review. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2012;50(10):3646–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.062>
  47. Wilcox T, Hirshkowitz A. *NIH Public Access.* 2015;85(0 1):1–27.
  48. White JR, Winter JA, Robinson K. Differential inflammatory response to *Helicobacter pylori* infection: Etiology and clinical outcomes. *J Inflamm Res.* 2015;8:137–47.
  49. Klein PD, Opekun AR, Smith EO, Klein PD, Graham DY, Graham DY, et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* [Internet]. 1991 Jun 22 [cited 2018 Dec 17];337(8756):1503–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/014067369193196G>
  50. Montes O N, Millar M I, Provoste L R, Martínez M N, Fernández Z D, Morales I G, et al. Absorción de aceite en alimentos fritos. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2016;43(1):87–91. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-)

51. Carneiro F, Oliveira C, Seruca R. Pathology and Genetics of Familial Gastric Cancer. *Int J SurgPathol* [Internet]. 2010;18(3\_suppl):33–6. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1066896910366463>
52. Feldman M, H. Sleisenger M. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas : fisiopatología, diagnóstico y tratamiento / [editores] Mark Feldman, Bruce F. Scharschmidt, Marvin H. Sleisenger. SERBIULA (sistema Librum 2.0). 2018.
53. Sierra R. Cáncer gástrico , epidemiología y prevención. 2002;(506):55–61.
54. Palli D, Russo A, Ottini L, Masala G, Saieva C, Amorusi A, et al. Red meat, family history, and increased risk of gastric cancer with microsatellite instability. *Cancer Res*. 2001;61(14):5415–9.
55. Facult C, Economiques S, Ann G, Reste L. Macroeconomie - Licence 1. 2006;1–12.
56. Tirado DF, Correa DA. Freído por inmersión de los alimentos. 2016;(February).
57. J. C. YANG H. J. WANG, T. C. WANG, C. S. CHANG, W. C. WANG CHKUO. Vacuolating Toxin Gene Polymorphism among *Helicobacter pylori* Clinical Isolates and Its Association with m1, m2, or Chimeric vacA Middle Types. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1998 Jan 1;33(11):1152–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00365529850172494>
58. Microbiología F De, Electrónica UDM, Costa U De, San R, Rica C. *Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diag-. 2000;11(3):187–205.
59. Covacci A, Telford JL, Giudice G Del, Parsonnet J, Rappuoli R. <em>Helicobacter pylori</em> Virulence and Genetic Geography. *Science* (80- ) [Internet]. 1999 May 21;284(5418):1328 LP-1333.

Disponibile en: <http://science.sciencemag.org/content/284/5418/1328.abstract>

60. Wroblewski LE, Peek RM. Helicobacter pylori in Gastric Carcinogenesis. Mechanisms. Gastroenterol Clin North Am. 2013;42(2):285–98.
61. Olfat FO, Zheng Q, Oleastro M, Volland P, Borén T, Karttunen R, et al. Correlation of the Helicobacter pylori adherence factor BabA with duodenal ulcer disease in four European countries. FEMS Immunol Med Microbiol. 2005;44(2):151–6.
62. Wirth H-P, Yang M, Peek Jr RM, Höök-Nikanne J, Fried M, Blaser MJ. Phenotypic diversity in Lewis expression of Helicobacter pylori isolates from the same host. J Lab Clin Med [Internet]. 1999 May 1;133(5):488–500. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0022-2143\(99\)90026-4](https://doi.org/10.1016/S0022-2143(99)90026-4)
63. Unemo M, Aspholm-Hurtig M, Ilver D, Bergström J, Borén T, Danielsson D, et al. The sialic acid binding SabA adhesin of Helicobacter pylori is essential for nonopsonic activation of human neutrophils. J Biol Chem. 2005;280(15):15390–7.
64. Beswick EJ, Suarez G, Reyes VE. H pylori and host interactions that influence pathogenesis. World J Gastroenterol. 2006;12(35):5599–605.
65. Bravo LE, van Doorn L-J, Realpe JL, Correa P. Virulence-associated genotypes of helicobacter pylori: do they explain the african enigma Am J Gastroenterol [Internet]. 2002 Nov 1;97:2839. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07031.x>
66. Suriani R, Colozza M, Cardesi E, Mazzucco D, Marino M, Grosso S, et al. CagA and VacA Helicobacter pylori antibodies in gastric cancer. Can J Gastroenterol. 2008;22(3):255–8.

67. Facult C, Economiques S, Ann G, Reste L. Macroeconomie - Licence 1. 2006;1–12.
68. Carneiro F, Oliveira C, Seruca R. Pathology and Genetics of Familial Gastric Cancer. *Int J SurgPathol* [Internet]. 2010;18(3\_suppl):33–6. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1066896910366463>
69. Ayala A J, Lotero G J. Tamización del cáncer gástrico. *Med Interna*. 2011;27(1):7–22.
70. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2015;112(3):580–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.579>
71. Camargo MC, Mera R, Correa P, Peek RM, Fontham ETH, Goodman KJ, et al. Interleukin-1 $\beta$  and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(9):1674–87.
72. Sjö Dahl K, Lu Y, Nilsen TLL, Ye W, Hveem K, Vatten L, et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: A population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007;120(1):128–32.
73. Leung WK, Wu M shiang, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh K guan, Goh KL, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):279–87.
74. Uotani T, Graham DY. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. *Ann TranslMed* [Internet]. 2015;3 (1)(9):1–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293486/pdf/atm-03-01-9.pdf>
75. Lewis JD, Kroser J, Bevan J, Furth EE, Metz DC. Urease-Based Tests for *Helicobacter pylori* Gastritis: Accurate for Diagnosis but Poor Correlation with Disease Severity. *J ClinGastroenterol* [Internet]. 1997;25(2). Disponible en:

[https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/1997/09000/Urease Based Tests for Helicobacter pylori.3.aspx](https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/1997/09000/Urease_Based_Tests_for_Helicobacter_pylori.3.aspx)

76. M Hirschl A, Makristathis A. Methods to Detect Helicobacter pylori: From Culture to Molecular Biology. Vol. 12 Suppl 2, Helicobacter. 2007. 6-11 p.
77. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of Helicobacter pylori: Invasive and non-invasive tests. Vol. 21, Best practice & research. Clinical gastroenterology. 2007. 299-313 p.
78. M Windsor H, Abioye-Kuteyi E, Marshall B. Methodology and Transport Medium for Collection of Helicobacter pylori on a String Test in Remote Locations. Vol. 10, Helicobacter. 2006. 630-634 p.
79. Fresnadillo M, Rodríguez Rincón M, M Blázquez de Castro A, GarciaSanchez E, Sanchez JE, Trujillano Martín I, et al. Comparative evaluation of selective and nonselective media for primary isolation of Helicobacter pylori from gastric biopsies. Vol. 2, Helicobacter. 1997. 36-39 p.
80. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of Helicobacter pylori: Invasive and non-invasive tests. Vol. 21, Best practice & research. Clinical gastroenterology. 2007. 299-313 p.
81. Perez Perez G. Accurate Diagnosis of Helicobacter Pylori. Vol. 29, Gastroenterology Clinics of North America. 2000. 879-884 p.
82. Uotani T, Graham DY. Diagnosis of Helicobacter pylori using the rapid urease test. Ann Transl Med [Internet]. 2015;3 (1)(9):1–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293486/pdf/atm-03-01-9.pdf>

83. Welch AA, Luben R, Khaw KT, et al. The CAFE computer program for nutritional analysis of the EPIC-Norfolk food frequency questionnaire and identification of extreme nutrient values. *J Hum Nutr Diet* 2005;18:99–116.
84. Kit, CloneJET PCR Cloning. "CloneJET PCR Cloning Kit."
85. Duś I, Dobosz T, Manzin A, Loi G, Serra C, Radwan-Oczko M. Role of PCR in *Helicobacter pylori* diagnostics and research - New approaches for study of coccoid and spiral forms of the bacteria. *Postepy Hig Med Dosw.* 2013;67:261–8.
86. Ward M, Sinha R, F. Heineman E, Rothman N, Markin R, D. Weisenburger D, et al. Risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus with meat cooking method and doneness preference. Vol. 71, *International Journal of Cancer*. 1997. 14-19 p.
87. Bonnett R, Holleyhead R, L. Johnson B, Randall E. Reaction of acidified nitrite solutions with peptide derivatives: evidence for nitrosamine and thionitrite formation from <sup>15</sup>N N.m.r. Studies. *Journal of the Chemical Society. Perkin transactions 1*. 1975. 2241-2261 p.
88. Bonnett R, Holleyhead R, L. Johnson B, Randall E. Reaction of acidified nitrite solutions with peptide derivatives: evidence for nitrosamine and thionitrite formation from <sup>15</sup>N N.m.r. Studies. *Journal of the Chemical Society. Perkin transactions 1*. 1975. 2241-2261 p.
89. Bingham SA, Pignatelli B, Pollock JRA, Ellul A, Malaveille C, Gross G, et al. Does increased endogenous formation of N-nitroso compounds in the human colon. *Carcinogenesis*. 1996;17(3):515–23.
90. Jakszyn P. Nitrosaminas y Riesgo de Cáncer Gástrico. <http://www.tesisenxarxa.net>. 2018.
91. Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *SingaporeMed J*. 2014;55(12):621–8.
92. Csendes A, Figueroa M. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. *RevChil Cir*. 2017;69(6):502–7.
93. Jakszyn P. Nitrosaminas y Riesgo de Cáncer Gástrico. TDX (Tesis Dr en Xarxa) [Internet]. 2017 Oct 2 [cited 2018 Dec 31]; Disponible en:



- <https://repositori.upf.edu/handle/10230/12313#.XCnAZGnO0E8.mendeley>
94. Xu L, Qu YH, Chu X Di, Wang R, Nelson HH, Gao YT, et al. Urinary levels of N-nitroso compounds in relation to risk of gastric cancer: Findings from the Shanghai cohort study. *PLoS One*. 2015;10(2):1–16.
  95. Heo S-H, Jeong E-S, Lee K-S, Seo J-H, Jeong D-G, Won Y-S, et al. Canonical Wnt signaling pathway plays an essential role in N-methyl-N-nitrosurea induced gastric tumorigenesis of mice. *J Vet Med Sci [Internet]*. 2013;75(3):299–307. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117827>
  96. Liu KSH, Wong IOL, Leung WK. Helicobacter pylori associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1311–20.
  97. Song ZQ, Zhou LY. Helicobacter pylori and gastric cancer: Clinical aspects. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(22):3101–5.
  98. Gastroenterology UE. Alcohol and Digestive Cancers across Europe: Time for Change. 2017; Disponible en: <https://spink.sharefile.com/share?#/view/s9b8ba75e47644849>
  99. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer [Internet]*. 2015;112(3):580–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.579>
  100. Ng CG, Loke MF, Goh KL, Vadivelu J, Ho B. Biofilm formation enhances Helicobacter pylori survivability in vegetables. *Food Microbiol*. 2017;62(April):68–76.
  101. González CA, Pera G, Agudo A, Bueno-De-Mesquita HB, Ceroti M, Boeing H, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Cancer*. 2006;118(10):2559–66.
  102. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed Meat Consumption and Stomach Cancer Risk : A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(15):1078–87.
  103. Cancer Research Fund W, Institute for Cancer Research A. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a populations: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Sci*. 2010;101(2):508–16.

## ANEXOS

### Anexo 1 Documento de aprobación por el Comité de ética.



PERU

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Surquillo



"AÑO DE LA CONSOLIDACIÓN DEL MAR DE GRAU"

Surquillo, 21 de Marzo del 2016

#### CARTA N° 026 -2016-CRP-DI-DICON/INEN

Doctora  
**Carolina Belmar Lopez**  
Investigador Principal  
Presente.


De nuestra consideración:


Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente e informarle que el Comité Revisor de Protocolos del Departamento de Investigación del INEN, ha revisado y aprueba el trabajo de investigación titulado: "EPSTEIN-BAQRR VIRUS Y HELICOBACTER COMO AGENTES CAUSALES DEL CANCER GASTRICO EN LA POBLACION PERUANA. ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO Y MOLECULAR REALIZADO A NIVEL NACIONAL." INEN 16-26


De acuerdo con las normas deberá presentar un informe sobre los avances del dicho proyecto, así como las conclusiones del mismo a esta Oficina.

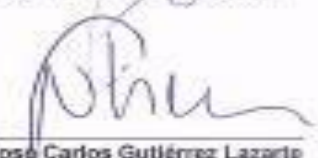
Esperando la respuesta para la respectiva aprobación, quedamos de Usted.

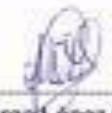
Atentamente,

  
Dr. Vázquez Chávez Julia  
Presidente de Comité Revisor

  
Dr. Odorico Belizarmi Padilla  
Miembro de Comité Revisor

  
Dr. Sandro Casavilca Zambrano  
Miembro de Comité Revisor

  
Dr. José Carlos Gutiérrez Lázaro  
Miembro de Comité Revisor

  
Dra. Margel López Contreras  
Miembro de Comité Revisor





PERÚ

Ministerio de  
Salud

Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas



**"AÑO DE LA CONSOLIDACIÓN DEL MAR DE GRAU"**

Lima, 11 de abril del 2016

**CARTA N° 138 – 2016 –CIE/INEN**

**CAROLINA BELMAR LÓPEZ, MSc PhD**  
Investigador Principal

Presente.-

**REF.: PROTOCOLO CA209-227: "EPSTEIN-BARR VIRUS Y HELICOBACTER PYLORI COMO AGENTES CAUSALES DEL CANCER GÁSTRICO EN LA POBLACIÓN PERUANA. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y MOLECULAR REALIZADO A NIVEL NACIONAL" INEN 16-26**


**SOLICITA: REVISIÓN Y APROBACIÓN**

Mediante el presente, tengo a bien dirigirme a usted para informarle que los Miembros del Comité Institucional de Ética en Investigación del INEN, **REVISAN Y APRUEBAN** la siguiente documentación remitida del **PROTOCOLO CA209-227: "EPSTEIN-BARR VIRUS Y HELICOBACTER PYLORI COMO AGENTES CAUSALES DEL CANCER GÁSTRICO EN LA POBLACIÓN PERUANA. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y MOLECULAR REALIZADO A NIVEL NACIONAL" INEN 16-26**:

- Protocolo de Investigación
- Consentimiento Informado

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe sobre los avances de dicho proyecto, así como las conclusiones del mismo a esta oficina.

Atentamente,



Dr. ERNESTO JURADO SÁNCHEZ-LÓPEZ  
Presidencia  
Comité Institucional de Ética en Investigación  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

C.C.: Asesor  
M. TITO

## Anexo 2 Documento de Consentimiento Informado

DETERMINACION DE HELICOBACTER PYLORI Y EPSTEIN-BARR EN MUESTRAS GASTRICAS DE PACIENTES TRATADOS EN INEN

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN VOLUNTARIA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN OBTENIDAS EN EL CURSO DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS O QUIRÚRGICOS

Investigadores: Carlos Castañeda Altamirano, MD, MSc y Carolina Belmar López, PhD

#### 1.- INTRODUCCIÓN

A usted se le está invitando a participar en un estudio que involucra la donación voluntaria de muestras biológicas con fines de investigación. Este documento lo ayudará a comprender por qué se está realizando la investigación, y lo ayudará a decidir si desea participar o no. El mismo, puede contener algunas palabras que usted probablemente no entenderá. Por favor, solicite a uno de los integrantes del equipo de investigación que le explique cualquiera de las palabras o información que usted no comprenda con claridad. Se le entregará una copia en caso acepte participar en el estudio.

#### 2.- IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Durante la intervención quirúrgica o prueba diagnóstica (biopsia) a la que va a ser sometido se podrán tomar muestras de tumor. El procedimiento que se le propone consiste en donar voluntariamente cualquier muestra biológica sobrante de la intervención o prueba a la que va a ser sometido, sin que ello suponga ningún riesgo añadido para su salud ni comprometa el correcto diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. Dichas muestras biológicas serán utilizadas y almacenadas para este proyecto de investigación.

#### 3.- OBJETIVO

La finalidad de esta investigación es evaluar la presencia de Helicobacter pylori y Epstein-Barr en muestras de cáncer gástrico en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

#### 4.- BENEFICIOS PARA USTED/SOCIEDAD

Usted no recibirá ninguna compensación económica ni otros beneficios materiales por donar sus muestras. Sin embargo, usted estará haciendo una libre y generosa donación para la investigación que podrá ser beneficiosa para futuras generaciones. El estudio de su resultado podrá generar nuevas pruebas clínicas o tratamientos que contribuirán a mejor manejo de la enfermedad neoplásica.

Debe saber que será prioritario el uso diagnóstico de la muestra que dona y que se garantizará un remanente de las muestras para este fin.

#### 5.- DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

La decisión de donar sus muestras es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a donarlas e incluso puede revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que recibe en el Instituto.

#### 6.- RIESGOS

El procedimiento que se le propone no supone ningún riesgo añadido para su salud ni compromete el correcto diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, puesto que se trata de muestra sobrante de la intervención.

#### 7.- PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

Los datos personales y clínico-patológicos obtenidos de su historia clínica serán incorporados y tratados en una base de datos según la codificación designada por el investigador principal. Esto prevendrá que la persona que trabaje con su muestra conozca la identidad del paciente.

Los resultados individuales serán anónimos y no serán mostrados (sin su consentimiento) a nadie fuera del proyecto de investigación.

Investigadores: Carlos Castañeda Altamirano, MD, MSc y Carolina Belmar López, PhD

Carlos Castañeda Altamirano, MD, MSc  
Carolina Belmar López, PhD  
INEN  
16/05/2011



### 8.- ¿QUIÉN PUEDE RESPONDER MIS PREGUNTAS ACERCA DEL ESTUDIO?

Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, por favor comuníquese con Dr. Carlos Castañeda Altamirano o Dra. Carolina Belmar López, teléfono 201-6500 anexo 3000 o 3040; o enviar sus preguntas al correo electrónico: [investigación@inen.sld.pe](mailto:investigación@inen.sld.pe)


Si tiene preguntas sobre sus derechos o los aspectos éticos relacionado a este estudio, usted también puede llamar al Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, al teléfono 201-6500 anexo 3001; o enviar sus preguntas al correo electrónico: [comité\\_etica@inen.sld.pe](mailto:comité_etica@inen.sld.pe).


**He leído este formulario y he tenido la oportunidad de hacer preguntas. Consiento en participar en esta investigación.**

<b>Nombre del participante:</b>
<b>Firma</b> _____
<b>Fecha:</b> _____
<b>Código Asignado:</b>

<b>Nombre del acompañante:</b> <i>(Rellenar solo en caso de incapacidad del paciente)</i>
<b>Firma</b> _____
<b>Fecha:</b> _____

<b>Nombre del Investigador:</b>
<b>Firma</b> _____
<b>Fecha:</b> _____

  
CARLOS CASTAÑEDA ALTAMIRANO  
MEDICINA INTERNA  
MDP 1411 MDE 1125

  
López MSc, PhD  
DE INVESTIGACIÓN  
ENFERMEDADES NEOLÁSICAS

Investigadores: Carlos Castañeda Altamirano, MD, MSc y Carolina Belmar López, PhD

### Anexo 3 Registros de Validación

#### REGISTRO DE VALIDACIÓN

CRITERIO	CALIFICACIÓN
Presentación del instrumento	13
Contenido del cuestionario	13
Claridad de las preguntas	13
Pertinencia de las preguntas	14
Resolución en un tiempo razonable	13
Factibilidad de aplicación	13
<b>TOTAL</b>	

**Calificación:**

< 12- desaprobado

>12 – aprobado

**Observaciones:**

.....

.....

Validado por: Dr. V. Cruzman P.

Profesión: Químico Farmacéutico / médico Químico

Ocupación: Docente, médico general.

Fecha: 07.5.19 Firma: [Firma]

## REGISTRO DE VALIDACIÓN

CRITERIO	CALIFICACIÓN
Presentación del instrumento	14
Contenido del cuestionario	14
Claridad de las preguntas	14
Pertinencia de las preguntas	14
Resolución en un tiempo razonable	13
Factibilidad de aplicación	14
<b>TOTAL</b>	

### Calificación:

< 12 - desaprobado

>12 - aprobado

### Observaciones:

Dependiendo de la cantidad del porcentaje que pudiese de cómo sintiera  
para realizar las preguntas en un tiempo pertinente.

Validado por: prof. Antonio Almonacid. Riquelme

Profesión: médico - CNP 15836

Ocupación: Médico asistente - MINSA OIRIS - URG CENTRO

Fecha: 11.05.19 Firma: [Firma manuscrita]

## REGISTRO DE VALIDACIÓN

CRITERIOS	CALIFICACIÓN
Presentación del instrumento	14
Contenido del cuestionario	14
Claridad de las preguntas	14
Pertinencia de las preguntas	14
Resolución en un tiempo razonable	14
Factibilidad de aplicación.	14
<b>TOTAL</b>	

Calificación:

- < 12- desaprobado
- 12-14 aprobado

Observaciones:

Kinsung

Validado por: Dr. Yovani Martín Condarhuaman Esquivel

Profesión: Médico-Cirujano y Químico Farmacéutico

Ocupación: Docente universitario

Fecha: 15-04-2019 Firma: 



#### Anexo 4. Encuesta de patrón alimentario

##### ENCUESTA DE PATRÓN ALIMENTARIO

Este cuestionario pregunta por algunos antecedentes sobre usted, especialmente acerca de la frecuencia y hábitos de consumo.

Por favor responda cada pregunta, si usted no está seguro acerca de cómo responder una pregunta, solicite esclarecer su duda con el entrevistador, pero por favor no deje preguntas en blanco.

N° de Historia Clínica: .....

Nombre del encuestado: .....

Sexo: .....

Procedencia: .....

Diagnóstico: .....

Por favor estime su consumo promedio lo mejor que pueda, y por favor responda cada pregunta, no deje ninguna pregunta en blanco. Ponga una equis(x) sobre su respuesta.

Alimento	Frecuencia de consumo			
	Nunca o Menos de 1 vez al mes.	1 vez por semana	2-4 veces por semana	5 a más veces por semana
Carnes rojas				
Embutidos				
Tomate				
Lechuga				
Ají				
Alcohol(cerveza)				

Por favor estime su consumo promedio lo mejor que pueda, y por favor responda cada pregunta, si usted no está seguro de cómo responder la pregunta, solicite esclarecer su duda con el entrevistador, pero no deje ninguna pregunta en blanco Ponga una equis (x) sobre su respuesta.

**¿Cada cuánto agrega sal a la comida sobre la mesa?**

Nunca ☐

Casi siempre ☐

**¿Cada cuánto consume alimentos fuera de su domicilio?**

Menos de 1 vez a la semana ☐

Nunca ☐

Diariamente ☐

1 a 3 por semana ☐

**¿Cómo es su frecuencia de consumo de frituras?**

Menos de 1 vez a la semana ☐

Nunca ☐

Diariamente ☐

1 a 3 por semana ☐

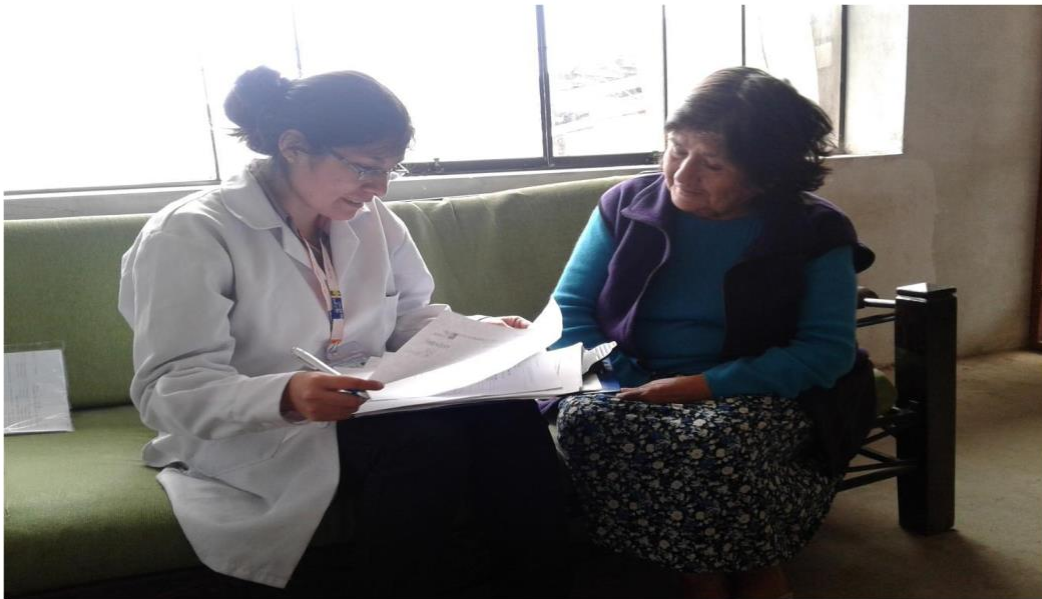
**Anexo 5. Visitas a los pacientes en sus domicilios, para la recolección de datos y encuesta del patrón alimentario.**



Visita a domicilio de los pacientes en su domicilio para el llenado de datos y realización de la encuesta de patrón alimentario.



Firma del consentimiento informado por parte del paciente y su respectiva encuesta de patrón alimentario.



Toma de datos y desarrollo de la encuesta de patrón alimentario.



Cotejando datos de los pacientes que ya realizaron su encuesta de patrón alimentario





